

Universitätsspital Zürich  
Institut für Naturheilkunde  
Direktor: Prof. Dr. med. R. Saller  
Bereich I: Prof. Dr. med. E. Battegay  
Departement für Innere Medizin

---

Arbeit unter Leitung von Dr. med. J. Melzer und Prof. Dr. med. R. Saller

Zubereitungen aus Pfefferminze (Mono- und Kombinationspräparate) bei Irritable Bowel Syndrome  
und funktioneller Dyspepsie: ein systematischer Review klinischer Studien

**INAUGURAL-DISSERATION**  
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät  
der Universität Zürich

vorgelegt von  
Miriam Liliana Giarrana  
von Dorf (ZH)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. R. Saller  
Zürich 2008

# Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung .....	3
2.	Einleitung.....	5
2.1.	Irritable Bowel Syndrome (IBS) und Funktionelle Dyspepsie (FD) .....	5
2.2.	Pfefferminze .....	10
3.	Methode .....	14
4.	Resultate .....	15
4.1.	Irritable Bowel Syndrome (IBS).....	17
4.1.1.	Studientypen .....	17
4.1.2.	Patientenzahlen und demographische Aspekte.....	17
4.1.3.	Studiendauer .....	17
4.1.4.	In den Studien verwendete Zubereitungen aus Pfefferminze bei IBS und FD .....	18
4.1.5.	Zielgrössen .....	19
4.1.6.	Unerwünschte Ereignisse/Nebenwirkungen.....	19
4.1.7.	Tabellarische Zusammenfassung der Studienergebnisse.....	21
	Tabelle 11: Pfefferminzöl als Monopräparat bei IBS – RCT's .....	21
	Tabelle 12: Pfefferminzöl als Monopräparat bei IBS – CT's.....	27
	Tabelle 13: Pfefferminzöl als Monopräparat bei IBS – andere Studiendesigns.....	29
	Tabelle 14: Pfefferminzextrakt in Kombinationspräparaten bei IBS – RCT's, Anwendungsbeobachtungen .....	30
4.2.	Funktionelle Dyspepsie (FD).....	32
4.2.1.	Studientypen .....	32
4.2.2.	Patientenzahlen und demographische Aspekte.....	32
4.2.3.	Studiendauer .....	32
4.2.4.	Zielgrössen .....	33
4.2.5.	Unerwünschte Ereignisse/Nebenwirkungen.....	34
4.2.6.	Tabellarische Zusammenfassung der Studienergebnisse.....	35
	Tabelle 15: Pfefferminzöl als Monopräparat bei FD – RCT's .....	35
	Tabelle 16: Pfefferminzöl in Kombinationspräparaten bei FD – RCT's.....	36
	Tabelle 17: Pfefferminzextrakt in Kombinationspräparaten bei FD – RCT's, CT's, Anwendungsbeobachtungen, andere Studiendesigns.....	41
4.3.	In den Tabellen verwendete Abkürzungen .....	46
5.	Diskussion.....	47
6.	Literaturverzeichnis .....	51
7.	Verdankungen.....	56
8.	Lebenslauf.....	57

## 1. Zusammenfassung

**Hintergrund.** Irritable Bowel Syndrome (IBS) und Funktionelle Dyspepsie (FD) sind funktionelle gastrointestinale Erkrankungen, an denen ein grosser Teil der westlichen Bevölkerung leidet. Sie äussern sich durch eine Vielzahl von Symptomen und können für die betroffenen Personen einen hohen Leidensdruck sowie Einschränkung der Lebensqualität bedeuten. Die Diagnose ist meist eine Ausschlussdiagnose und wird zudem mit Hilfe der Rom Kriterien gestellt. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist weitgehend noch ungeklärt, weshalb die heutige Therapie symptomorientiert ist. Dabei werden verschiedene Ansätze verfolgt. Neben synthetischen Arzneimitteln werden Stressmanagements und auch Phytotherapeutika eingesetzt.

**Methode.** Für einen systematischen Review klinischer Studien wurde in den elektronischen Literaturdatenbanken Medline, Cochrane Library, EMBASE und AMED unter den Suchbegriffen Pfefferminz, Pfefferminze, peppermint, mentha, mentha piperita und menthae piperitae nach klinischen Studien gesucht. Zusätzlich wurden die Literaturverzeichnisse der eingeschlossenen Arbeiten und die Datensammlung des Institutes nach weiteren Publikationen durchsucht sowie die Hersteller entsprechender Präparate nach unveröffentlichten Studien angefragt. Sprachlich begrenzt sich der Review auf englische, deutsche, italienische, spanische und französische Studien. Schwerpunktmässig wurden randomisierte kontrollierte Studien in die Arbeit aufgenommen und in Tabellenform dargestellt. Zur Abrundung der Studienlage wurden aber auch Arbeiten mit anderem Studiendesign berücksichtigt.

**Resultate.** 44 Studien wurden gefunden und davon 43 tabellarisch aufgeführt. Auf die beiden Krankheitsbilder verteilen sich diese 43 wie folgt: 21 zu IBS, 22 zu FD. Zudem wurden die Studien bezüglich einiger Aspekte genauer analysiert:

Es wurden 12 RCT's und 6 andere Studiendesigns zur Behandlung vom IBS mit Pfefferminzöl als Monopräparat gefunden. Weitere 3 Studien fanden sich zu Pfefferminzextrakt in einem Kombinationspräparat beim IBS. Für FD fand sich eine RCT mit einem Pfefferminzöl-Monopräparat. Die weiteren 21 Studien waren mit einem Kombinationspräparat durchgeführt worden. Sowohl die Studien zum IBS als auch die zur FD wurden mehrheitlich in Europa durchgeführt. An der grössten RCT zu Pfefferminzöl als Monopräparat beim IBS nahmen 110 Patienten teil, die Studie zu Pfefferminzöl als Monopräparat bei FD untersuchte die Resultate von 69 Patientinnen. Bei beiden Krankheitsbildern waren in den Studien, entsprechend der Prävalenz, mehr Frauen vertreten. Erwachsene Patienten aller Altersstufen nahmen teil, zum IBS gibt es eine Studie mit Kindern. Die häufigste Behandlungsdauer beträgt sowohl bei Studien zum IBS als auch zur FD 4 Wochen. Zur Behandlung vom IBS wurden zumeist Monopräparate mit Pfefferminzöl untersucht. Hingegen wurden für FD vor allem Kombinationspräparate aus Pfefferminzöl respektive Pfefferminzextrakten verwendet. Beim IBS und der FD ist Schmerz die häufigste Zielgrösse, beim IBS zudem spezifische gastrointestinale Symptome. Die Intensität eines Symptoms wurde in älteren Studien mittels einer visuellen Analogskala gemessen, in neueren Studien wurden verschiedenste, auch validierte Scores verwendet. In den Studien zum IBS waren Sodbrennen

und perianales Brennen die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter der Behandlung mit Pfefferminzöl als Monopräparat. Bei den Studien zu Pfefferminzkompositionspräparate bei FD waren es Übelkeit, Aufstossen mit Pfefferminzgeschmack und Durchfall.

**Interpretation.** In den meisten untersuchten Studien konnte gezeigt werden, dass Pfefferminzöl als Monopräparat gegenüber Placebo bei der Behandlung vom IBS überlegen ist. Die Rate unerwünschter Ereignisse war unter Pfefferminzöl hinsichtlich Sodbrennen oder perianales Brennen höher als unter Placebo, für andere unerwünschte Ereignisse vergleichbar. Beim direkten Vergleich Pfefferminzöl-Monopräparat und synthetisches Präparat scheint es, dass die Wirksamkeit vergleichbar ist. Ob unerwünschte Ereignisse tendenziell seltener und weniger schwer sind, ist aufgrund der wenigen vorliegenden Angaben in den Studien nicht eindeutig klärbar.

Die eine Studie zu Pfefferminzöl bei FD zeigte eine signifikante Reduktion der Symptome bei zwischen Verum und Placebo vergleichbaren unerwünschten Ereignissen.

## 2. Einleitung

### 2.1. Irritable Bowel Syndrome (IBS) und Funktionelle Dyspepsie (FD)

Irritable Bowel Syndrome und Funktionelle Dyspepsie gehören zu den funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen mit einer hohen Prävalenz in der Bevölkerung westlicher Länder. So liegt in Nordamerika die Prävalenz vom IBS unabhängig vom Alter bei zirka 10%<sup>1</sup> und 5% der jährlichen Hausarztbesuche sind in den U.S.A. aufgrund dyspeptischer Beschwerden.<sup>2</sup> Generell liegt die Prävalenz in der westlichen Bevölkerung für IBS aber auch für Dyspepsie bei bis zu 25%.<sup>3</sup> Diese Zahlen werden als relativ stabil erachtet, da sich Inzidenz und Verschwinden der Störungen in etwa die Waage halten.<sup>4</sup> Steigend ist hingegen die Zahl von IBS- und FD-Patienten in den Ländern Asiens mit zunehmend westlichem Lebensstil. Ursache dafür können veränderte soziokulturelle Strukturen und Essgewohnheiten sein.<sup>3</sup>

Mitunter kommen IBS und FD auch kombiniert vor. Bis zu 30 % der Patienten mit FD zeigen auch Symptome eines IBS.<sup>4</sup> Zudem kann es differentialdiagnostisch schwierig sein, die beiden Krankheitsbilder von einander zu unterscheiden.

Für IBS typische Symptome sind Änderungen des Stuhlverhaltens sowie der Stuhlform (Durchfall und/oder Verstopfung), Schmerzlinderung nach der Defäkation oder Beimengung von Schleim im Stuhl (Tabelle 1). Für FD sind hingegen neben Schmerzen im Oberbauch, Sodbrennen oder ein frühes Sättigungsgefühl recht charakteristisch (Tabelle 2).

Patienten beschreiben ihre Beschwerden teilweise als ein unangenehmes Gefühl, teilweise aber auch als Schwere-, Druck-, Völlegefühl oder Blähungen. Weitere häufige Symptome bei IBS und FD sind Übelkeit und ein aufgeblähtes Abdomen. Die Symptomatik kann bei beiden spontan fluktuieren, über kurze oder lange Perioden auftreten oder von chronischer Natur sein. Zudem kann die Stärke der Symptome zum Teil stark variieren. Daher ist es möglich, dass IBS und FD bei jedem Patient einen individuellen Charakter hat.

Neben der Anamnese mit Fragen zu den oben genannten Symptomen und einer sorgfältigen körperlichen Untersuchung sind diagnostische Abklärungen (Gastroskopie, Koloskopie) sowie Laboranalysen oder Bestimmung des H. pylori Status notwendig. So können strukturelle (z.B. gastroösophagealer Reflux) oder biochemische (z.B. H. pylori Befall) Veränderungen, welche den Symptomen ebenso zugrunde liegen können, ausgeschlossen werden. Differentialdiagnostisch soll etwa bei Sodbrennen als Hauptsymptom ein gastrointestinaler Reflux (GERD) abgeklärt werden<sup>5</sup> oder aber bei genannten Symptomen und zusätzlicher Anämie und/oder Gewichtsverlust auch ein Tumorleiden.

Weiteres Hilfsmittel in der Diagnosefindung sind die in den letzten Jahren für die Syndrome IBS und FD erstellten krankheitsspezifischen Kriterien, dank derer die Krankheitsbilder besser beschrieben werden können und die Diagnose sicherer gestellt werden kann. Heutiger Standard bilden die Rom Kriterien (Tabellen 1 und 2), welche erstmals 1980 aufgestellt wurden (Rom I) und seither ständig

dem aktuellen Forschungsstand angepasst werden (Rom II). Die Rom III Kriterien<sup>6</sup> sind 2006 erschienen. Daher waren sie zeitlich gesehen für die in dieser Arbeit aufgeführten Studien noch nicht relevant. Neben den Rom Kriterien finden sich die Manning Kriterien (1978; Tabelle 3), welche sich aber in der Forschung nicht durchgesetzt haben. Da sie in einer der analysierten Arbeiten verwendet wurden, seien sie hier aber erwähnt.

**Tabelle 1:** Diagnosekriterien für IBS - nach den Rom I<sup>7</sup> und II<sup>8</sup> Kriterien

Rom I Kriterien	Rom II Kriterien
während mindestens 12 Wochen dauernd oder wiederholt folgende Symptome:	In den letzten 12 Monaten während mindestens 12 Wochen, welche nicht fortlaufend sein müssen, abdominales Unwohlsein oder Schmerz zusammen mit zwei der folgenden drei Punkte:
Bauchschmerzen oder Unwohlsein: Schmerzerleichterung nach Defäkation oder assoziiert mit Änderung der Stuhlfrequenz oder assoziiert mit Änderung der Stuhlkonsistenz	1. Verbesserung nach Defäkation; <i>und/oder</i>
Bei einem Viertel der Ereignisse bzw. Tage zwei oder mehr der folgenden Symptome:	2. Beginn assoziiert mit einer Veränderung der Stuhlfrequenz; <i>und/oder</i>
Änderung der Stuhlfrequenz Änderung der Stuhlform Änderung der Stuhlpassage Schleimabgang Blähungen aufgeblähtes Abdomen	3. Beginn assoziiert mit einer Veränderung der Stuhlform.
	Symptome, welche die Diagnose eines IBS unterstützen: abnorme Stuhlfrequenz (mehr als 3 Stuhlgänge pro Tag, weniger als 3 pro Woche) abnorme Stuhlform (klumpig/hart oder lose/wässrig) abnorme Stuhlpassage (Drang, Gefühl der unvollständigen Entleerung) Schleim im Stuhl Blähungen oder aufgeblähtes Abdomen
	Die Diagnose eines IBS setzt stets das Fehlen einer strukturellen oder biochemischen Erklärung der Symptome voraus.

**Tabelle 2:** Diagnosekriterien für FD - nach den Rom II Kriterien<sup>5</sup>

In den letzten 12 Monaten während mindestens 12 Wochen, welche nicht fortlaufend sein müssen:
1. persistierende oder wiederkehrende Symptome (Schmerz oder Unwohlsein im Oberbauch) <i>und</i>
2. kein Hinweis auf organische Leiden (auch bei einer oberen Endoskopie), welche die Symptome erklären; <i>und</i>
3. kein Hinweis, dass sich die Dyspepsie durch Defäkation verbessert oder, dass sie mit einer Veränderung der Stuhlgewohnheit oder Stuhlform einhergeht.
Die Diagnose einer funktionellen Dyspepsie setzt stets das Fehlen einer strukturellen oder biochemischen Erklärung der Symptome voraus.

**Tabelle 3:** Diagnosekriterien für IBS - nach Manning<sup>7</sup>

---

Schmerzerleichterung nach Defäkation

Schmerzbeginn assoziiert mit weicherem Stuhl

Schmerzbeginn assoziiert mit vermehrtem Stuhlgang

aufgeblähtes Abdomen

Schleimabgang

---

Gefühl der inkompletten Entleerung

Beim IBS wird eine weitere Unterteilung in Subgruppen vor allem bei Studien zu neuen Medikamenten verwendet, um so die Patienten zu evaluieren, bei welchen am ehesten eine Wirkung zu erwarten ist. Die Einteilung ist wie folgt:<sup>9</sup>

- IBS mit Durchfall als prädominantes Symptom (D-IBS)
- IBS mit Verstopfung als prädominantes Symptom (C-IBS)
- IBS wobei sich Verstopfung und Durchfall abwechseln (A-IBS)

Die weitere Unterteilung der FD, basierend auf bestimmten Symptommustern, ist in der Praxis üblich. Allerdings ist dies umstritten und in einigen Studien konnte gezeigt werden, dass es für den klinischen Alltag keinen Nutzen bringt. Talley et al. schlagen deshalb eine Einteilung nach dem vorherrschenden Symptom vor:<sup>5</sup>

- ulkusähnliche FD mit Schmerz als Hauptsymptom
- FD mit Ähnlichkeit einer Dysmotilitätsstörung, wobei Schmerz nicht das Hauptsymptom ist
- unspezifische FD ohne ein Hauptsymptom

Die noch immer nicht vollständig geklärten pathophysiologischen Hintergründe des IBS und der FD erschweren zusätzlich die Diagnosestellung. Heute geht man davon aus, dass eine gestörte Magen-Darmmotilität, psychologischer Stress, erhöhte viszerale Perzeption sowie beim IBS luminal irritierende Faktoren, wie Laktose oder Nahrungsmittelallergene, und postinfektiöse Neuromodulation Teil der Ursache sein können<sup>10</sup>. Eine schwere infektiöse Gastroenteritis kann ein Risiko für die Entwicklung eines IBS sein. Als schützender Faktor wird im Kindesalter der Kontakt mit einer Vielzahl von Mikroorganismen und nachfolgender Kolonisation des Darmes mit Mikroflora und Entwicklung einer breiten Immuntoleranz diskutiert.<sup>11</sup>

Der noch nicht ganz verstandene Pathomechanismus, die fluktuierende Symptomatik, das breite Symptomspektrum sowie die psychische Komponente bedingen die Schwierigkeit der Therapie beider Syndrome. Daher werden zur Behandlung verschiedene medikamentöse und nicht-medikamentöse Ansätze verfolgt:

Medikamentös kommen neben synthetischen Arzneimitteln auch Phytotherapeutika zur Anwendung. Von den synthetischen Arzneimitteln wird ein breites Spektrum verschiedenster Wirkstoffe eingesetzt (Tabelle 4), von Ballaststoffen bis zu Antidepressiva, was das Spektrum der Symptome der Krankheitsbilder widerspiegelt.

**Tabelle 4:** Auswahl der bei IBS<sup>12, 13</sup> und FD<sup>14</sup> verwendeten synthetischen Arzneimittel

IBS	FD
Analgetika	Analgetika ( $\kappa$ -Opioidrezeptoragonisten)
Anticholinergika	
Antidepressiva (trizyklische)	Antidepressiva (trizyklische)
Antidiarrhoika (z.B. Loperamid)	
	Antidopaminergika (Domperidon, Metoclopramid)
Ballaststoffe/Laxantien (u. a. Flohsamenschalen, Kleie, Methylcellulose)	
Benzodiazepine	
Cholezystokininantagonisten	Cholezystokininantagonisten
Kalzium-Kanalblocker	
	Motilinrezeptoragonisten (Erythromycin)
	Natrium-Kanalblocker
Opioidantagonist (u. a. orales Naloxon)	
Prokinetika (Cisaprid)	Prokinetika (Cisaprid)
Serotoninantagonisten/-agonisten (5-HT-Rezeptorantagonisten/-agonisten)	Serotoninantagonisten/-agonisten (5-HT-Rezeptorantagonisten/-agonisten)
Spasmolytika (Mebeverin)	

Die neusten beim IBS verwendeten Medikamente sind Alosetron, ein 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist, und Tefaserod, ein 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptoragonist. Ersterer wird besonders Patientinnen mit durchfalldominanter Symptomatik verschrieben, letzterer bei verstopfungsdominantem IBS. Limitierender Faktor einiger synthetischer Arzneimittel können die zum Teil schweren Nebenwirkungen sein. Beispielsweise wurde Cisaprid in den USA für einige Zeit vom Markt genommen, da es darunter vermehrt zu QT-Verlängerungen und ventrikulären Arrhythmien kam. Unterdessen darf es unter strengen Auflagen wieder verwendet werden.<sup>15</sup> Unter dem neuen 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten, Alosetron, traten ischämische Kolitiden auf. Die weitere Verwendung ist nicht abschliessend geklärt.<sup>14</sup> Unter Metoclopramid können z.B. Müdigkeit sowie Dyskinesien auftreten oder unter Egazil verschwommenes Sehen.

Phytotherapeutisch verwendet man bei funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen vor allem Zubereitungen aus Pfefferminze (Blätter) sowie aus Capsicum (Frucht), Kümmel (Früchte), Ingwer (Rhizom) oder Fenchel (Früchte) und anderen Heilpflanzen (Tabelle 5), je nach therapeutischer Eigenschaft (z.B. verdauungsfördernd, krampflösend).



**Tabelle 5:** Auswahl der bei IBS<sup>16</sup> und FD<sup>17</sup> verwendeten Pflanzen bzw. den arzneilichen Zubereitungen daraus

Hauptwirkgruppe	deutscher Name (verwendete Droge)	lateinischer Pflanzennamen
Antispasmodika	Anis (Früchte)	Pimpinella anisum
	Fenchel (Früchte)	Foeniculum vulgare
	Jamswurzel (Knolle)	Dioscorea villosa
	Kamille (Blüten)	Matricaria recutita
	Kümmel (Früchte)	Carum carvi
	Pfefferminze (Blätter/Öl)	Mentha piperita
Amara	Artischocken (Blätter)	Cynara scolymus
	bittere Schleifenblume (ganze Pflanze)	Iberis amara
	Ingwer (Rhizom)	Zingiber officinale
	Löwenzahn (Blätter)	Taraxacum officinale
	Wermut (Blätter)	Artemisia absinthium
Cholagoga	Artischocken (Blätter)	Cynara scolymus
	Löwenzahn (Blätter)	Taraxacum officinale
	Schöllkraut (Blätter)	Chelidonium majus
Karminativa	Anis (Früchte)	Pimpinella anisum
	Fenchel (Früchte)	Foeniculum vulgare
	Kamille (Blüten)	Matricaria recutita
	Kümmel (Früchte)	Carum carvi
	Pfefferminze (Blätter/Öl)	Mentha piperita

Als nicht-medikamentöse Behandlungsansätze dienen unter anderem Versuche der Anpassung an psychosomatische Faktoren durch Stressmanagementprogramme oder psychotherapeutische Verfahren im engeren Sinne.

Weiter ist bei der Behandlung, nach sorgfältiger Untersuchung, eine gute Aufklärung über Zusammenhänge und Harmlosigkeit der Syndrome wichtig und kann dem Patienten Verständnis für die Erkrankung bringen und eventuell zur partiellen Symptomlinderung beitragen. Zudem steht zu Beginn die Symptomlinderung im Mittelpunkt, um Einschränkungen der Lebensqualität und den Leidensdruck positiv zu beeinflussen. Im weiteren Behandlungsverlauf können Elemente des erfolgreichen Copings der Krankheit einen weiteren wichtigen Behandlungsaspekt darstellen.

## 2.2. Pfefferminze

Die arzneilich verwendeten Pflanzenteile der Pfefferminze (*Mentha x piperita*) sind die getrockneten Blätter bzw. die blühenden Zweigspitzen (Arzneidroge). Aus der Arzneidroge werden verschiedene Zubereitungen hergestellt und stehen schliesslich in unterschiedlicher Darreichungsform (Tabelle 6) zur Verfügung.

**Tabelle 6:** Darreichungsformen von Pfefferminze

Teedroge
Extrakt
Sirup
ätherisches Öl

Bei der Herstellung eines Extraktes werden mit Hilfe von Alkohol als Lösungsmittel aus der Arzneidroge die Wirkstoffe extrahiert. Pfefferminzöl hingegen wird mittels Wasserddestillation aus den Zweigspitzen der *Mentha x piperita* gewonnen. Eine Übersicht zu den Inhaltsstoffen des Pfefferminzöls findet sich in Tabelle 7.

**Tabelle 7:** Zusammensetzung von Pfefferminzöl<sup>18</sup>

Menthol	
(-)-Menthol	30-55 %
Stereoisomere: Menthon	14-32 %
(+)-Isomenthon	1,5-10 %
Menthyl Acetat	2,8-10 %
Menthofuran	1-9 %
Cineol	3,5-14 %
Limonen	1-5 %
Pulgeon	≤ 4 %
Carvon	≤ 1 %

Aus experimentellen Untersuchungen ist bekannt, dass Zubereitungen aus der Pfefferminze spasmolytische, karminative und cholagoge Wirkung sowie auch sekretolytische, lokalanästhetische und entzündungshemmende Eigenschaften haben können. Für das Pfefferminzöl konnte ausserdem ein antibakterieller Effekt nachgewiesen werden.<sup>18</sup>

Aus den möglichen Effekten der Zubereitungen aus Pfefferminze ergeben sich Anwendungsbereiche für Symptome wie Übelkeit, Koliken oder Blähungen.

Davon macht man auch bei der Therapie von IBS und FD Gebrauch, wobei das ätherische Öl oder der alkoholische Extrakt verwendet wird. Sowohl das Öl als auch der Extrakt werden als Monosubstanz gebraucht oder aber mit anderen Ölen (z.B. Kümmelöl) oder Extrakten (z.B. Extrakte aus Kamillenblüten, bitterer Schleifenblume) kombiniert. Häufig verwendetes Monopräparat ist Colpermin (Pef-

ferminzöl) oder seltener Ceres Urtinktur *Mentha piperita* (alkoholischer Pfefferminzextrakt), gängige Kombinationspräparate sind Enteroplant (Pfefferminzöl und Kümmelöl) oder Iberogast (alkoholischer Pfefferminzextrakt neben 8 anderen Pflanzenextrakten), alle auch in der Schweiz von Swissmedic zugelassen.

Einen Überblick hierzu, insbesondere zu den in den Studien verwendeten Präparaten, gibt Tabelle 8.

**Tabelle 8:** In den Studien verwendete Pfefferminzpräparate

Zusammensetzung		Anzahl Studien	
		FD	IBS
Pfefferminzöl - Monopräparat			
Colpermin	Menthae piperitae aetheroleum 187 mg (= 0,2 ml), weitere Inhaltsstoffe: Gelatine, Kolloidalsilikon, Titanium Dioxid (E171), Indigotin (E132), Eudragit S100, Endragit L30 D55, Triethyl Zitrat, Ammoniumlösung 10 %, Monostearin, Polyethylenglykol 4000, Talk, Purified Water, Bienenwachs und Erdnussöl	1	8
Elanco Lokcaps	0,2 ml Pfefferminzöl in zelluloseacetatphthalatbeschichteten Gelatinekapseln; genauere Angaben waren auf der Homepage der Firma nicht erhältlich	-	2
Pfefferminzöl	Tropfen bzw. keine weiteren Angaben oder als enteric-coated Kapseln (Studien meist als Abstract oder Mitteilung veröffentlicht)	-	8
Pfefferminzöl - Kombinationspräparat			
Enteroplant	magensaftresistente Kapseln mit 90 mg Pfefferminzöl und 50 mg Kümmelöl; Hersteller: Spitzner Arzneimittel GmbH, ein Unternehmen der Firmengruppe Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co., Karlsruhe, Deutschland	3	-
Pfefferminz-Kümmel-Kombinationspräparat	fixe Kombination aus: 36 mg Pfefferminzöl und 20 mg Kümmelöl in schnell freisetzender Darreichungsform. Hersteller: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co., Karlsruhe, Deutschland	8	-
	Pfefferminz-Kümmel-Kombination: pro Kapsel 90 mg Pfefferminzöl (WS 1340) und 50 mg Kümmelöl (WS 1520)		
	90 mg Pfefferminzöl und 50 mg Kümmelöl in enteric-coated Kapseln		
Pfefferminz-Ingwer-Kombinationspräparat	80 mg Pfefferminzöl und 25 mg lipophilen Ingwerwurzelstockextrakt in magensaftresistenten Kapseln	1	-
Pfefferminzextrakt - Monopräparat			
es wurden keine Studien mit Pfefferminzextrakt als Monopräparat gefunden			
Pfefferminzextrakt - Kombinationspräparat			
Iberogast (Forschungsname: STW-5)	15 ml frischen Iberis-amara-totalis-Pflanzenextrakt (bittere Schleifenblume; Drogenextraktverhältnis:1: 2, 50% v/v Ethanol), Extrakte (1: 3, 30% v/v Ethanol) aus Menthae piperitae folium (Pfefferminzblätter, 5 ml), Matricariae flos (Kamillenblüten, 20 ml), Cheilidonii herba (Schöllkraut, 10 ml), Liquiritiae radix (Süssholzwurzel, 10 ml), Cardui mariae fructus (Mariendistelfrucht, 10 ml), Angelicae radix (Angelikawurzel, 10 ml), Melissa folium (Melissenblätter, 10 ml) und Carvi fructus (Kümmelfrucht, 10 ml) pro 100 ml	10	3
STW-5-II (reines Forschungspräparat)	15 ml frischen Iberis-amara-totalis-Pflanzenextrakt (Drogenextraktverhältnis:1: 2, 50 % v/v Ethanol), Extrakte (1: 3, 30% v/v Ethanol) aus Matricariae flos (Kamillenblüten, 30 ml), aus Menthae piperitae folium (Pfefferminzblätter, 10 ml), aus Carvi fructus (Kümmelfrucht, 20 ml), aus Liquiritiae radix (Süssholzwurzel, 10 ml) und aus Melissa folium (Melissenblätter, 15 ml) pro 100 ml	2	1
STW-5-S (reines Forschungspräparat)	STW-5 ohne Frischpflanzenauszug aus Iberis amara	1	-
Lomatol	100 ml enthalten: alkohol-wässrige Extrakte (45% Ethanol) aus Pfefferminzblättern (9,26 g), Fenchel (8,13 g), Kümmel (3,78 g) und Wehrmut (1,92 g)	1	-

Im Vergleich mit synthetischen Pharmaka zur Behandlung von IBS und FD haben Pfefferminzpräparate ein breites Wirkspektrum, eine grosse therapeutische Breite sowie weniger schwerwiegende Nebenwirkungen (Tabelle 9). Zudem sind bis heute keine klinisch relevanten Interaktionen mit synthetischen Pharmaka bekannt<sup>18</sup>.

Allerdings können schnell freisetzen Zubereitungen aus Pfefferminzöl durch Relaxation des unteren Ösophagussphinkters zu einem Reflux und unangenehmem Aufstossen mit Pfefferminzgeschmack führen. Deshalb wurden magensaftresistente Präparate entwickelt.<sup>19</sup>

**Tabelle 9:** Nebenwirkungen<sup>20, 18</sup> und Kontraindikationen<sup>21</sup> von Pfefferminzpräparaten

<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Kontraindikationen</b>
Sodbrennen	Überempfindlichkeit
Exanthem	Gallensteine
Kopfschmerzen	Verschluss der Gallenwege
Diarrhöe	Gallenblasenentzündungen
Bradykardie	schwere Leberschäden
Muskeltremor	topische Anwendung auf der Gesichtshaut bei Säuglingen und Kleinkindern (cave: Bronchospasmus, Glottiskrampf)
	Schwangerschaft, Stillen: noch keine Daten
<b>Letale Dosis:</b> 2-9g Menthol	

Ziel des folgenden systematischen Reviews ist es, die klinische Studienlage zu Zubereitungen aus der Pfefferminze (ätherisches Öl oder alkoholischer Extrakt) hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei IBS und FD zu analysieren, wobei schwerpunktmässig die Behandlungsoption Pfefferminzöl als Monopräparat beim IBS beurteilt wurde. Der Vollständigkeit halber sind in den Tabellen die Studien mit Kombinationspräparaten mit aufgeführt, auch wenn sich aus diesen keine Aussage über die Wirksamkeit des Anteils der Zubereitungen aus der Pfefferminze treffen lassen.

### 3. Methode

Für einen systematischen Review wurden klinische Studien in den elektronischen Literaturdatenbanken Medline, Cochrane Library, EMBASE und AMED unter den Suchbegriffen Pfefferminz, Pfefferminze, peppermint, mentha, mentha piperita und menthae piperitae gesucht.

Zusätzlich wurden die Literaturverzeichnisse der eingeschlossenen Studien und die Datensammlung des Institutes nach weiteren Publikationen durchsucht sowie die Hersteller entsprechender Präparate nach unveröffentlichten Studien angefragt.

Die zeitliche Begrenzung war von 1979 bis Juni 2005 für die Datenbanken EMBASE und AMED, sowie bis September 2005 für Medline und Cochrane Library. Sprachlich begrenzt sich der Review auf englische, deutsche, italienische, spanische und französische Studien.

Schwerpunktmässig wurden randomisierte, kontrollierte Studien (RCT's, CT's) eingeschlossen und in Tabellenform dargestellt. Zur Abrundung der Studienlage wurden aber auch zwei Anwendungsbeobachtungen, eine retrolektive Studie und zwei Studien mit nicht genauer beschriebenem Studiendesign berücksichtigt.

Zur groben Beurteilung der internen Qualität wurden alle Studien nach dem Jadad Score<sup>22</sup> bewertet (Tabelle 10).

**Tabelle 10:** Jadad Score: Übersicht der Punkteverteilung<sup>22</sup>

---

1. Wird die Studie als randomisiert beschrieben?

2. Wird die Studie als doppelblind beschrieben?

3. Werden Rückzüge und Ausfälle beschrieben?

Für „ja“ gibt es einen Punkt für „nein“ keinen. Es gibt keine Teilpunkte.

Einen zusätzlichen Punkt gibt es, wenn:

- bei Frage 1 die Methode der Randomisierung beschrieben wird und diese angemessen ist (z.B. Zufallszahlentabellen, computergeneriert) *und/oder*
- bei Frage 2 die Methode des Doppelblindversuches beschrieben wird und angemessen ist (z.B. identischer Placebo, aktiver Placebo).

Ein Punkt wird abgezogen, wenn:

- bei Frage 1 die Methode der Randomisierung beschrieben wird und diese nicht angemessen ist (z.B. abwechselnd, Geburtsdatum, Spitalnummer) *und/oder*
- bei Frage 2 die Methode des Doppelblindversuches beschrieben wird und nicht angemessen ist (z.B. Tabletten und Spritze).

---

Die maximal mögliche Punktzahl beträgt somit 5 und die minimale 0 Punkte.

---

## 4. Resultate

Gemäss den Einschlusskriterien und der Suchstrategie wurden insgesamt 44 Studien gefunden (Abb. 1). Davon konnte eine Studie aufgrund der sprachlichen Ausschlusskriterien nicht tabellarisch erfasst werden.<sup>23</sup> Zudem fanden sich eine Metaanalyse zu Pfefferminzöl beim IBS<sup>24</sup>, ein Review zu Pfefferminzöl beim IBS<sup>25</sup> sowie ergänzend eine Metaanalyse zu Iberogast bei FD<sup>26</sup> und eine systematische Analyse zu Iberogast bei FD<sup>27</sup>. 3 der 44 Studien wurden als Zitat (Tabellen 14 und 17) aufgeführt, da sie mit einem Pfefferminzextrakt in einem Kombinationspräparat durchgeführt wurden und bereits an anderer Stelle analysiert wurden<sup>4</sup>.

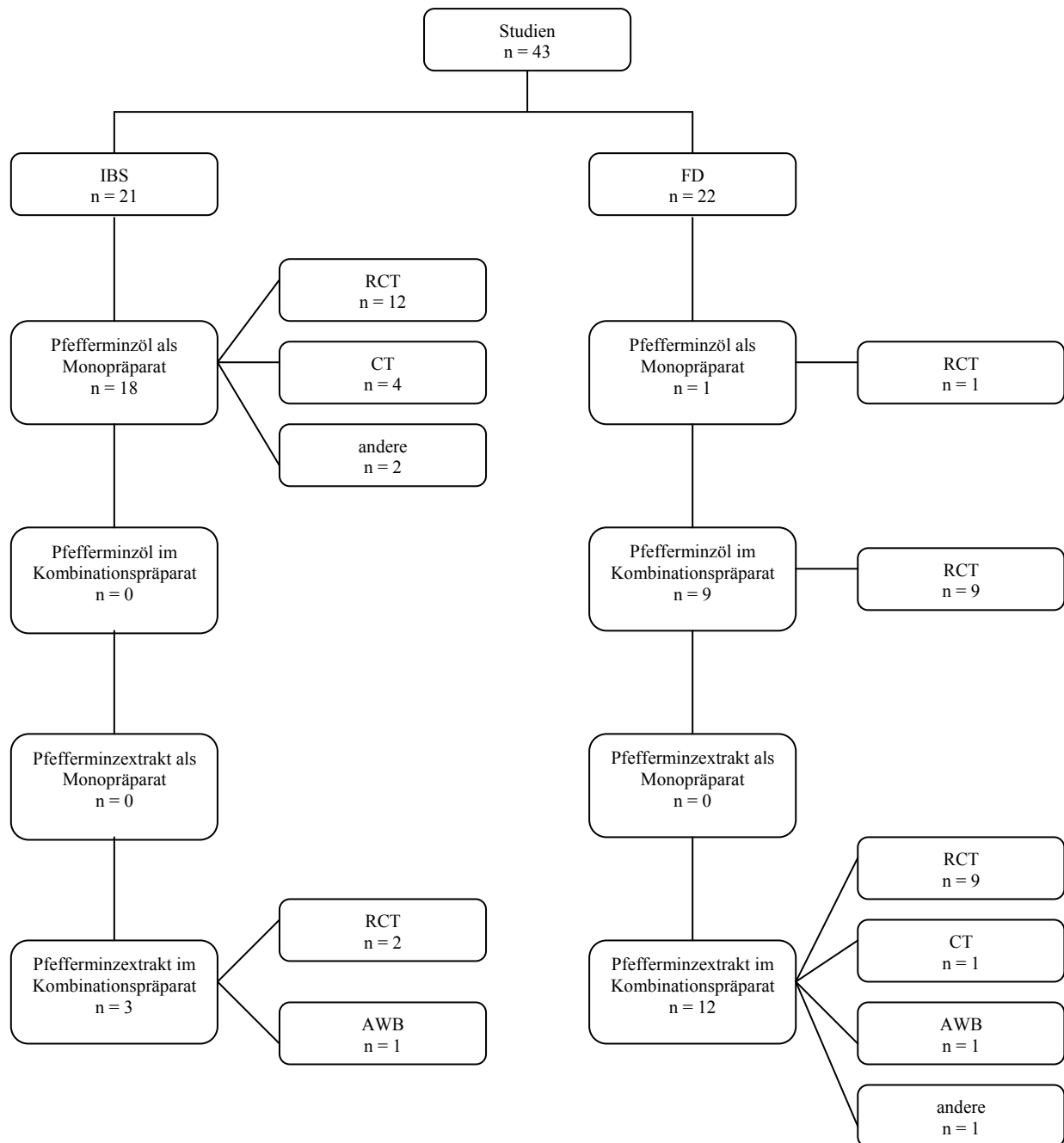
Auf die beiden Krankheitsbilder IBS und FD verteilen sich die 43 in den Tabellen aufgeführten Studien wie folgt: Zum IBS fanden sich 21 Studien, zur FD 22 (Abb. 1).

18 der 21 Studien zum IBS hatten Pfefferminzöl als Monopräparat als Medikation, die restlichen 3 untersuchten einen Pfefferminzextrakt in einem Kombinationspräparat. Nach dem Jadad Score haben 4 Studien zum IBS (Pfefferminzöl als Monopräparat) einen Punktwert von 4-5, 11 von 2-3 und 1 von 1. Die restlichen 2 Studien konnten bei fehlenden Angaben zum Studiendesign nicht bewertet werden. Weiter zu bemerken ist, dass 5 der 21 Studien nur in Form eines Abstracts publiziert waren und daher die Beurteilung nach Jadad nur bedingt erfolgte. Von diesen 5 sind 4 mit einem Pfefferminzöl-Monopräparat und 1 mit Pfefferminzextrakt im Kombinationspräparat.

Pfefferminzöl als Monopräparat bei FD wurde in nur einer Studie untersucht. Die weiteren 21 Studien zu FD untersuchten Kombinationspräparate, d.h. (9 x Pfefferminzöl und 12 x Pfefferminzextrakt in Kombination mit anderen Pflanzenölen bzw. -extrakten). Die eine Studie zu Pfefferminzöl als Monopräparat bei FD erhielt nach dem Jadad Score einen Punktwert von 4.

Sowohl bei FD wie auch beim IBS fand sich keine Studie zu Pfefferminzextrakt als Monopräparat. 4 Studien zum IBS, davon 2 mit Pfefferminzöl als Monopräparat, und 10 zu FD, alle mit Pfefferminze in einem Kombinationspräparat, sind nach 1999 und somit nach Erscheinen der Rom II Kriterien publiziert worden. In den meisten von diesen Studien wird jedoch nicht explizit auf die Verwendung dieser Diagnosekriterien hingewiesen.

**Abb. 1:** Übersicht zu den Ergebnissen





## **4.1. Irritable Bowel Syndrome (IBS)**

### **4.1.1. Studientypen**

Die 21 Studien zum IBS verteilen sich wie folgt (Abb. 1): 18 mit Pfefferminzöl als Monosubstanz, verteilt auf 12 RCT's, 4 CT's und 2 mit fehlenden Angaben zum Studiendesign (Tabellen 11-13). Des Weiteren fanden sich 3 Studien mit einem Pfefferminzextrakt in einem Kombinationspräparat, davon 2 RCT's und 1 Anwendungsbeobachtung (Tabelle 14).

Von den 18 Studien mit Pfefferminzöl als Monopräparat waren 10 doppelblind und randomisiert, 10 beinhalteten ein Crossover und 3 waren multizentrisch durchgeführt worden.

2 der 3 Studien mit Pfefferminzextrakt in einem Kombinationspräparat waren randomisiert, doppelblind und multizentrisch durchgeführt worden.

Alle Studienteilnehmer wurden ambulant behandelt.

### **4.1.2. Patientenzahlen und demographische Aspekte**

Von den Studien zu Pfefferminzöl als Monopräparat beim IBS wurden weitaus am meisten in Deutschland und England durchgeführt. Einzelne Arbeiten gibt es aus Schweden, Mexiko, den USA, Australien, Taiwan und den Niederlanden.

Bei den RCT's reichen die Patientenzahlen von 16 bis 110 – die grösste randomisierte kontrollierte Studie war zudem doppelblind, Behandlungspräparat war Colpermin vs. Placebo<sup>28</sup>. Alle weiteren Studien waren mit deutlich kleineren Patientenzahlen von unter 61 durchgeführt worden.

Entsprechend der Prävalenz des IBS ist es nicht überraschend, dass zumeist mehr Frauen als Männer in den Studien vertreten waren. Die Altersverteilung war in einer Studien mit Colpermin bei Kindern 8 bis 17 Jahre<sup>29</sup>, bei den Studien mit erwachsenen Patienten reichte die Spannweite von 18- bis 72-jährig.

Die 3 Studien zu Pfefferminzextrakt im Kombinationspräparat stammen alle aus Deutschland. Alle 3 haben Patientenzahlen von über 100. Eine der beiden randomisierten kontrollierten Studien ist zudem doppelblind und multizentrisch wobei 208 Patienten mit Iberogast und dem Forschungspräparat STW-II behandelt wurden. Die Anwendungsbeobachtung befragte 2548 Patienten, auch hier war Iberogast das Behandlungspräparat.

Die Patienten waren im Mittel 45 Jahre alt und zumeist Frauen.

### **4.1.3. Studiendauer**

Die häufigste Behandlungsdauer der Studien mit Pfefferminzöl als Monopräparat beträgt 4 Wochen. Die älteren Studien sind meist kürzer, d.h. nur 2 Wochen. Wurden die Patienten sowohl mit dem Prüfpräparat als auch mit Placebo behandelt, dauerten die Studien zumeist 2 x 4 Wochen.

Die maximale Studiendauer beträgt 6 Monate<sup>30</sup>, wobei Colpermin das Prüfpräparat war. In dieser Studie mit 35 IBS-Patienten fand zudem nach 12 Monaten ein Follow-up statt. Nur die Hälfte der Col-

permin-Gruppe nahm das Präparat während der vorgesehenen 6 Monate ein und bemerkte wenig oder keine Veränderung. Die Patienten in der Stressmanagement-Gruppe berichteten auch 12 Monate nach Therapiebeginn, der Effekt halte an und das Programm habe ihnen geholfen, besser mit ihrer Krankheit umzugehen. Eine weitere längere Studie mit Pfefferminzöl als Monopräparat dauerte 11 Wochen, war randomisiert und doppelblind.<sup>31</sup>

Alle 3 Studien zu Pfefferminzextrakt in einem Kombinationspräparat dauerten 4 Wochen.

#### **4.1.4. In den Studien verwendete Zubereitungen aus Pfefferminze bei IBS und FD**

Beim IBS wurde in den meisten Fällen ein Monopräparat mit Pfefferminzöl verwendet. Es handelt sich in 8 Studien um Colpermin, in 2 um Elanco Lokcaps, in den weiteren 8 Studien sind die Angaben bezüglich des verwendeten Pfefferminzöls ungenau. Die restlichen 3 der 21 Studien waren mit Iberogast durchgeführt worden sowie in einer von diesen zudem mit dem Forschungspräparat STW-5-II. Es sei angemerkt, dass Iberogast in der Schweiz nur zu Forschungszwecken beim IBS zugelassen ist.

In der Studie zu Pfefferminzöl als Monopräparat bei FD war Colpermin untersucht worden. Verglichen mit Placebo besteht kein Unterschied in der Wirkung. Es muss ergänzt werden, dass es sich nicht um die Behandlung von FD im eigentlichen Sinne, sondern von postoperativer Dyspepsie und Blähungen des Abdomens handelte. Somit ist die Aussagekraft bezüglich Wirksamkeit von Pfefferminzöl bei FD durch die Tatsache, dass nur eine Studie vorliegt und diese FD nur im weiteren Sinne betrifft, zusätzlich eingeschränkt. In der Schweiz ist Colpermin nur für die Behandlung vom IBS zugelassen, zu Forschungszwecken aber auch bei FD.

Die übrigen Studien zu FD verwendeten *Mentha piperita* in Form von Pfefferminzöl oder alkoholischen Extrakten in Kombinationspräparaten. Am gebräuchlichsten sind die Kombination aus Pfefferminz- und Kümmelöl und Kombinationen von alkoholischem Pfefferminzextrakt mit verschiedensten anderen Pflanzenextrakten. Das bekannteste und in den Studien am häufigsten verwendete Kombinationspräparat mit 9 Pflanzenextrakten ist Iberogast.

Die reinen Forschungspräparate STW-5-II und STW-5-S wurden in 4 Studien verwendet: STW-5-II zweimal bei FD und einmal beim IBS, STW-5-S einmal bei FD.

Die Dosierung des in Kapseln verabreichten Pfefferminzöls betrug 3 x 1 bis maximal 3 x 2 Kapseln pro Tag. Die Kombinationspräparate mit Pfefferminzöl und Kümmelöl, ebenfalls in Kapseln verabreicht, wurden mit täglich 2-3 x 1 dosiert. Iberogast wurde zu 3 x 20 Tropfen verabreicht. Von Lomaxol wurden 3 x 25 Tropfen gegeben. Es gibt keine Unterschiede in der Dosierung zwischen der Anwendung bei IBS und FD.

In einer Studie zu Pfefferminzöl in Kombination mit Kümmelöl bei FD wurden magensaftresistente Kapseln mit magensaftlöslichen Kapseln verglichen. Hier kam die Nebenwirkung Aufstossen mit Pfefferminzgeschmack bei der magensaftresistenten Kapsel trotz höherem Pfefferminzölgehalt seltener vor. In der Wirksamkeit bestand kein Unterschied.<sup>19</sup>

#### 4.1.5. Zielgrößen

In den untersuchten Studien zu Pfefferminzöl als Monopräparat beim IBS sind die häufigsten Zielgrößen Schmerzintensität oder Schmerzhäufigkeit und spezifische Symptome wie Blähungen, aufgeblähtes Abdomen, Durchfall/Verstopfung, Stuhlfrequenz. In älteren Studien wurde die Schmerzintensität mittels einer visuellen Analogskala gemessen, in neueren Studien meist anhand verschiedenster Scores. Zwischen primären und sekundären Zielgrößen wird in keiner der 18 älteren Studien explizit unterschieden.

Neben den jeweiligen Zielgrößen wurden teilweise die behandelnden Ärzte oder auch die Patienten nach ihrer Einschätzung von Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlungen gefragt.

Wie bereits angesprochen, wird in neueren Studien mit verschiedensten Scores gearbeitet. Diese sind in den untersuchten Studien der Symptom-Score der abdominalen Symptome<sup>a</sup> und die Gastrointestinale-Symptom-Rating-Skala (GSRS)<sup>b, 32</sup>. Die Scores berücksichtigen vor allem den Schmerz und zudem unterschiedliche gastrointestinale Symptome. Abschliessend sei erwähnt, dass in den neuen Studien zunehmend auch die CGI Items I-III<sup>c, 33</sup> verwendet wurden.

Bauchschmerzen, abdominales Symptomprofil, Verträglichkeit, Gesamt-IBS-Symptom-Score<sup>d</sup>, IBS-Symptomskala<sup>e</sup>, Patientennotizen, Wirksamkeit und der erste Tag mit deutlicher Symptomverbesserung sind die Zielgrößen der Studien zu Pfefferminzextrakt in einem Kombinationspräparat. In einer der Studien wurde explizit zwischen primären und sekundären Zielgrößen unterschieden, wobei eine IBS-Symptomskala und eine Bauchschmerzskala primäre Zielgrößen waren.

#### 4.1.6. Unerwünschte Ereignisse/Nebenwirkungen

Unter der Behandlung mit einem Pfefferminzöl als Monopräparat waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse Sodbrennen und perianales Brennen (zwei Studien enthielten explizite Angaben zu unerwünschten Ereignissen unter Verum und Placebo. Dabei trat Sodbrennen in einer Studie bei 1/40 und in der anderen bei 1/25 Patienten unter Verum und keinem unter Placebo auf. Perianales Brennen trat bei 9/25 unter Verum und keinem Patienten der unter Placebo auf).

In den weiteren Studien, welche Pfefferminzöl mit Placebo vergleichen, sind die Angaben zu unerwünschten Ereignissen unter Verum zumeist vorhanden, aber explizite Angaben für Placebo fehlen. In älteren Studien gab es zum Teil keine Angaben zu unerwünschten Ereignissen oder Nebenwirkungen. Eine der Studien vergleicht Colpermin, Egazil und Placebo. Unter Egazil kam es im Vergleich zu Placebo zu deutlich mehr und schwereren Nebenwirkungen, am häufigsten waren verschwommenes Sehen und trockener Mund. Auch traten unter Egazil signifikant mehr Nebenwirkungen als unter Col-

---

<sup>a</sup> Bauchschmerzen, aufgeblähtes Abdomen, Blähungen, Verstopfung/Durchfall, Übelkeit bewertet auf einer Skala von 0 = asymptomatisch bis 3 = schwerwiegend

<sup>b</sup> Eine auf einem Interview basierende 4-Punkte-Skala mit deskriptiven Hauptsymptomen. Diese waren ausgerichtet nach Dauer, Häufigkeit und Einfluss auf den Alltag. Typische aufgeführte Symptome sind unter anderem Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Stuhldrang.

<sup>c</sup> Jeweils vom Untersucher beurteilte CGI Items I: Schweregrad der Krankheit; Item II: Zustandsänderung; Item III: Wirksamkeits-Index (therapeutische Wirksamkeit/gewünschte Arzneiwirkung, unerwünschte Wirkungen/Therapie-Risiken)

<sup>d</sup> Beschwerden, Blähungen, Verstopfung, Durchfall bewertet nach einer visuellen Analogskala (keine, leicht, mittelmässig, schwer)

<sup>e</sup> Blähungen, Spannungs- oder Völlegefühl, Gefühl der unvollständigen Entleerung, Änderungen des gewohnten Stuhlganges (Verstopfung, Durchfall oder beides abwechselnd) bewertet nach einer Likert-Skala (0 = keine bis 3 = schwere Beschwerden)

permin ( $p < 0,001$ ) auf. Hingegen war der Unterschied zwischen Colpermin und Placebo nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).<sup>34</sup> In einer weiteren Studie wird Colpermin mit Disputalin verglichen.<sup>35</sup> Auch hier resultiert, dass unter Colpermin weniger und leichtere Nebenwirkungen auftreten als unter dem untersuchten synthetischen Pharmakon. In der Studie, welche ein Pfefferminzöl-Monopräparat mit Alverin Citrat vergleicht, fehlen die Angaben bezüglich unerwünschter Ereignisse.

#### 4.1.7. Tabellarische Zusammenfassung der Studienergebnisse

4.1.7.1. Tabelle 11: Pfefferminzöl als Monopräparat bei IBS – RCT's

Erstautor, Jahr	Studientyp	Behandlungsanlass	Patienten n = r/a	Intervention, Dosis, Dauer	Zielgrößen: Resultat	Unerwünschte Ereignisse	J.S	Kommentare des Autors
Ambrose, 1990 <sup>31</sup> - Abstrakt -	doppelblind randomisiert Crossover	IBS	n = 18/15  Ausfälle: 3  16 Frauen 2 Männer  Alter: 21-61 Jahre	<u>Intervention:</u> Pfefferminzöl <sup>a</sup> Alverin Citrat <sup>b</sup>  <u>Dosis:</u> keine Angaben  <u>Dauer:</u> 11 Wo. Auswaschphase: keine Angaben	 schmerzfreie Tage: Alverin 23 % vs. Pfefferminzöl 27 %  Schmerzintensität (Index <sup>c</sup> ): Alverin 1,15 vs. Pfefferminzöl 1,25  Darmgewohnheiten (Index <sup>c</sup> ): Alverin 0,7 vs. Pfefferminzöl 1,1  Stuhlkonsistenz: keine Angaben  Blähungen (Index <sup>c</sup> ): Alverin 0,9 vs. Pfefferminzöl 0,9  Darmpassagezeit: keine Angaben  Ruhedruck im Sigmoid: Alverin 56 mmHg vs. Pfefferminzöl 60 mmHg  Unterschied zwischen den beiden Präparaten: n.s.	keine Angaben	2	Keine Angaben wie Resultatwerte der Indizes zu verstehen sind.  primäre und sekundäre Zielgrößen nicht definiert  Laborwerte: keine Angaben
Carling, 1989 <sup>34</sup>	doppelblind randomisiert Crossover Double dummy	aktive IBS-Symptomatik	n = 40/38  Ausfälle: 5  26 Frauen 14 Männer  Alter: 18-65 Jahre	<u>Intervention:</u> Gr. I: Colpermin, Egazil-Pl. Gr. II: Colpermin-Pl., Egazil <sup>d</sup> Gr. III: Colpermin-Pl., Egazil-Pl. Pl.: keine Angaben  <u>Dosis:</u> tgl. 3 x 1-2 Kps. bzw. Tbl. mit den Mahlzeiten (je nach Beschwerden, von Patient selbst geregelt)  <u>Dauer:</u> 1 Wo. Auswaschphase, 2 Wo. Behandlung, 1 Wo. Auswaschphase, Crossover (so bei	 Schweregrad abdominaler Symptome (Symptom Score mit 5-items <sup>e</sup> : 0 = asymptomatisch bis 3 = schwerwiegend): nach 2 Wo.: Colpermin vs. Pl. p = 0,063, Egazil vs. Pl. p = 0,46, Gr. III Anstieg von 27,4 auf 28,8 nach Crossover: Abschlussdaten von Colpermin vgl. mit Wo. 0 p < 0,01, Colpermin vs. Egazil p = 0,065  allgemeiner Behandlungserfolg (5-Punkteskala: + 2 viel besser bis - 2 viel schlechter): Arzt: keine Angaben Patient: Gr. I p < 0,001, Gr. II p > 0,05, Gr. III p > 0,05  Stuhlfrequenz: nicht beeinflusst	<u>Colpermin:</u> 1 Patient verschwommenes Sehen, 4 Patienten trockener Mund, 1 Patient Sodbrennen  <u>Egazil:</u> 14 Patienten verschwommenes Sehen, 21 Patienten trockener Mund, 1 Patient Verstopfung, 1 Patient Sodbrennen, 7 Patienten anderes (nicht erläutert)  <u>Pl.:</u> 1 Patient trockener	3	zeigt Wirksamkeit wie auch, dass Pfefferminzölkapseln deutlich weniger Nebenwirkungen haben als das Anticholinergikum  primäre und sekundäre Zielgrößen nicht definiert  Laborwerte: keine Angaben

<sup>a</sup> keine genaueren Angaben

<sup>b</sup> antispastisches Mittel

<sup>c</sup> keine weiteren Angaben

<sup>d</sup> enthält: 1-Hydroscyamin; Anticholinergikum

<sup>e</sup> Erläuterungen siehe Kapitel 4.1.5 Zielgrößen

Erstautor, Jahr	Studientyp	Behandlungsanlass	Patienten n = r/a	Intervention, Dosis, Dauer	Zielgrößen: Resultat	Unerwünschte Ereignisse	J.S	Kommentare des Autors
				Gr. I und II, für Gr. III unklar)		Mund, 1 Patient anderes (nicht erläutert)		
						Häufigkeit von Nebenwirkungen: Egazil vs. Colpermin oder Pl. p < 0,001, Colpermin vs. Pl. p > 0,05		
						Begriff Nebenwirkungen verwendet		
Evans, 1982 <sup>36</sup> - Abstrakt -	doppelblind randomisiert Crossover multizentrisch	aktive IBS-Symptomatik	n = a = 20  Ausfälle: keine Angaben  keine Angaben zu Alter und Geschlechterverteilung	<u>Intervention:</u> 0,2 ml Pfefferminzöl <sup>a</sup> Pl.: keine Angaben  <u>Dosis:</u> tgl. 3-6 Kps. (je nach Beschwerden, von Patient selbst geregelt)  <u>Dauer:</u> 2 Wo., dann Crossover Auswaschphase: keine Angaben	Symptom Score (Skala 1-3) <sup>b</sup> : Pfefferminzöl vs. Pl. p < 0,005  Stuhlfrequenz: keine Angaben  allgemeine Einschätzung der Symptome sowie des Einflusses auf die Symptome: Pfefferminzöl vs. Pl. p < 0,005	keine Angaben	2	zur Zeit des Abstraktes verfügbare Daten  nicht zu allen Zielgrößen Resultatangabe  primäre und sekundäre Zielgrößen nicht definiert  Laborwerte: keine Angaben
Kline, 2001 <sup>29</sup>	doppelblind randomisiert multizentrisch	Kinder mit aktiver IBS-Symptomatik und deutlichem RAP-Syndrom	n = 50/42  Ausfälle: 8  60 % Mädchen 40 % Jungen  Alter: 8-17 Jahre	<u>Intervention:</u> Colpermin Pl.: Erdnussöl; keine weiteren Angaben  <u>Dosis:</u> 30-45 kg tgl. 3 x 1 Kps. > 45 kg tgl. 3 x 2 Kps.  <u>Dauer:</u> 2 Wo. Auswaschphase: keine Angaben	Gastrointestinale-Symptom-Rating-Skala (15 items <sup>c</sup> ): Colpermin vs. Pl. n.s.  Symptomstärke (gebildet nach der Severity-of-Symptoms-Skala): Colpermin vs. Pl. p < 0,001  Symptomveränderung (Skala: 1 = viel besser bis 5 = viel schlechter): Colpermin vs. Pl. p < 0,002  Schmerzstärke (Skala: 1 = hervorragend bis 5 = schrecklich): Colpermin vs. Pl. p < 0,03  Tagebuch <sup>d</sup> : Colpermin vs. Pl. n.s.  detaillierte neurologische Untersuchung: unauffällig  Zusatzfragen <sup>e</sup> : keine Angaben	es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet	3	einzige Studie mit Kindern  sehr aufwendig und alle Aspekte der Krankheit einbeziehend  kurze Dauer  primäre und sekundäre Zielgrößen nicht definiert  Laborwerte: keine Angaben

<sup>a</sup> keine weiteren Angaben

<sup>b</sup> keine weiteren Angaben

<sup>c</sup> Erläuterungen siehe Kapitel 4.1.5 Zielgrößen

<sup>d</sup> Nebenwirkungen, Sorgen, Notizen zur Compliance

<sup>e</sup> Fragen zu anderen Parametern, welche die Studie beeinflussen könnten, zum Beispiel: vorübergehende Infektionen, Lebensereignisse, etc.

Erstautor, Jahr	Studientyp	Behandlungsanlass	Patienten n = r/a	Intervention, Dosis, Dauer	Zielgrößen: Resultat	Unerwünschte Ereignisse	J.S	Kommentare des Autors
Lawson, 1988 <sup>37</sup>	doppelblind randomisiert Crossover	IBS mit überwiegender Kolonsymptomatik	n = 25/18 Ausfälle: 7 21 Frauen 4 Männer  Alter: 21-70 Jahre	<u>Intervention:</u> Pfefferminzölkps. <sup>a</sup> Pl.: Laktose; von Verum nicht unterscheidbar 2 Wo. vor und während der Studie 30 g Ballaststoffe <sup>b</sup> /Tag  <u>Dosis:</u> tgl. 3 x 1 Kps.  <u>Dauer:</u> 4 Wo., dann Crossover Auswaschphase: 1 Wo	Bauchschmerzen, Blähungen, Drang, unvollständige Entleerung : jeweils Pfefferminzölkps. vs. Pl. n.s.  allgemeiner Schweregrad: n .s. in beiden Gr.  Stuhlfrequenz: Pfefferminzölkps. vs. Pl. p < 0,005  Stuhlkonsistenz, Drang, unvollständige Entleerung: Pl. vs. Baseline jeweils p < 0,05  1 Patient unter Pfefferminzölkps. deutliche Verbesserung der Symptomatik  alle Zielgrößen nach Analogskala: 0 = gut bis 3 = stark	<u>Pfefferminzölkps.</u> 9 Patienten perianales Brennen (3 schieden deswegen aus der Studie aus) 1 Patient Sodbrennen  <u>Pl.:</u> keine  Begriff Nebenwirkungen verwendet	4	Fraglich ist der gleichzeitige Einsatz von Ballaststoffen, welche ja auch die Darmmotilität und somit die Symptomatik beeinflussen, v.a. Stuhlkonsistenz.  Trotz kleinen Mengen scheint mir Laktose als Pl. eine suboptimale Wahl aufgrund ihrer möglichen Interaktion mit dem Stuhlverhalten.  primäre und sekundäre Zielgrößen nicht definiert  Laborwerte: keine Angaben
Liu, 1997 <sup>28</sup>	prospektiv doppelblind randomisiert placebokontrolliert	aktive IBS Symptomatik  ca. die Hälfte der Patienten hatte ausserdem non-ulcer Dyspepsie	n = 110/101 Ausfälle: 9 44 Frauen 66 Männer  Alter: 18 -70 Jahre	<u>Intervention:</u> Colpermin Pl.: inertes Öl; von Verum nicht unterscheidbar  <u>Dosis:</u> tgl. 3-4 <sup>c</sup> x 1 Kps. (15-30 min. vor dem Essen)  <u>Dauer:</u> 1 Monat Auswaschphase: keine Angaben	Symptomschweregrad <sup>d</sup> (4-Punkteskala: keine bis schwere): Bauchschmerzen, aufgeblähtes Abdomen, Stuhlfrequenz, Darmgeräusche, Blähungen: jeweils Colpermin vs. Pl. p < 0,05 Rülpsen, Sodbrennen, Übelkeit: jeweils Colpermin vs. Pl. n.s.  allgemeiner Behandlungserfolg (+ 2 deutliche Verbesserung bis – 1 Verschlechterung): Verbesserung der Symptome in den ersten 2 Wo., dann Stagnation	<u>Colpermin:</u> 1 Patient Sodbrennen (hatte Kapsel gekaut) 1 Patient vorübergehender milder Hautausschlag  <u>Pl.:</u> keine Angaben  Begriff Nebenwirkungen verwendet	4	primäre und sekundäre Zielgrößen nicht definiert  Laborwerte: n.s. Veränderung der Leberfunktion
Münst, 1987 <sup>35</sup>	doppelblind randomisiert Crossover multizentrisch Double dummy	Reizdarmsyndrom	n = 16/14 Ausfälle: 2 11 Frauen 3 Männer  Alter: keine Angaben	<u>Intervention:</u> Gr. I: Colpermin, Disputalin-Pl. Gr. II: Colpermin-Pl., Disputalin <sup>e</sup> Pl.: keine Angaben  <u>Dosis:</u> tgl. je 3 x 1 Kps.  <u>Dauer:</u> 1 Wo. Auswaschphase, 3 Wo.	Allgemeinbefinden: Arzt und Patient Colpermin vs. Disputalin n.s.  Blähungen, Schleimabgang (4-Punkteskala: 0 = keine bis 6 = schwer): jeweils Colpermin und Disputalin signifikante Wirkung  Schmerzen (4-Punkteskala: 0 = keine bis 6 = schwer): Disputalin signifikante Wirkung	<u>Colpermin:</u> je 1 Patient: Sodbrennen, leichte Müdigkeit  <u>Disputalin:</u> je 1 Patient: Appetitlosigkeit und Übelkeit, Sodbrennen und Oberbauchbeschwerden, vermehrter Druck auf	3	nicht zu allen Zielgrößen Resultatangabe  unter Resultate „neue Zielgrößen“: Völlegefühl: Colpermin und Disputalin signifikante Wirkung harter Stuhl: Colpermin signifikante Wirkung

<sup>a</sup> 0,2 ml Pfefferminzöl in harten Gelatine kapseln, welche mit Zellacephat überzogen sind und sich im Dünndarm auflösen.

<sup>b</sup> Wegerich: hydrophil, schleimig

<sup>c</sup> nicht erläutert wann 3 und wann 4

<sup>d</sup> Bauchschmerzen, aufgeblähtes Abdomen, Stuhlfrequenz, Darmgeräusche, Blähungen, Rülpsen, Sodbrennen, Übelkeit

<sup>e</sup> enthält Mebeverin; muskulotropes Spasmolytikum mit selektiver Wirkung auf die glatte Muskulatur im unteren Verdauungstrakt

Erstautor, Jahr	Studientyp	Behandlungsanlass	Patienten n = r/a	Intervention, Dosis, Dauer	Zielgrößen: Resultat	Unerwünschte Ereignisse	J.S	Kommentare des Autors
				Behandlung, 1 Wo. Auswaschphase, dann Crossover	schafkotartige Skybala (4-Punkteskala: 0 = keine bis 6 = schwer): Colpermin vs. Disputalin p = 0,05  Verstopfung, Durchfall, bleistift dünner Stuhl (4-Punkteskala: 0 = keine bis 6 = schwer): jeweils keine Angaben	Harnblase  Begriff Nebenwirkungen verwendet		Stuhl insgesamt: Colpermin vs. Disputalin p = 0,2 wässriger Stuhl: Disputalin vs. Colpermin p = 0,2  primäre und sekundäre Zielgrößen nicht definiert  Laborwerte: keine Angaben
Nash, 1986 <sup>38</sup>	doppelblind randomisiert Crossover klinisch	IBS mit Schmerz als eines der Hauptsymptome	n = 41/33  Ausfälle: 8  26 Frauen 7 Männer  Alter: 19-72 Jahre	<u>Intervention:</u> Colpermin Pl.: 296 mg Erdnussöl; von Verum nicht unterscheidbar  <u>Dosis:</u> tgl. 3 x 2 Kps. (vor dem Essen)  <u>Dauer:</u> 2 Wo., dann Crossover Auswaschphase: keine Angaben	Schmerz (visuelle Analogskala: 0 = kein bis 50 = so schlimm wie es nur sein kann, 4-Punkteskala: 0 = kein bis 3 = sehr stark): Colpermin vs. Pl. p = 0,62 bzw. p = 0,52  Symptome insgesamt (5-Punkteskala: + 1 sehr verschlimmert bis + 5 sehr viel besser): Colpermin vs. Pl. p > 0.05  Stuhlfrequenz (5-Punkteskala: + 1 sehr verschlimmert bis + 5 sehr viel besser): keine Veränderung  Wind, aufgeblähtes Abdomen, Symptomverlauf (5-Punkte-skala: + 1 sehr verschlimmert bis + 5 sehr viel besser): jeweils keine Angaben	<u>Colpermin:</u> 6 Patienten Sodbrennen  <u>Pl.:</u> keine Angaben	4	nicht zu allen Zielgrößen Resultatangabe  primäre und sekundäre Zielgrößen nicht definiert  Laborwerte: keine Angaben
Schneider, 1990 <sup>39</sup> - Abstrakt -	doppelblind randomisiert Crossover	IBS	n = 60/47  Ausfälle: 13  48 Frauen 12 Männer  Alter: keine Angaben	<u>Intervention:</u> Colpermin Pl.: keine Angaben  <u>Dosis:</u> keine Angaben  <u>Dauer:</u> 2 Wo. Auswaschphase, 6 Wo. Behandlung, 2 Wo. Auswaschphase, dann Crossover	Schmerz: Colpermin vs. Pl. p = 0,02  allgemeines Befinden: Colpermin vs. Pl. p = 0,08  Begleitsymptome: Colpermin vs. Pl. n.s.  Darmbewegungen, Passagezeit: jeweils keine Angaben	1 Patient gelegentlich perianales Brennen (keine Angaben ob unter Colpermin oder Pl.)  Begriff Nebenwirkungen verwendet	2	sorgfältig angelegte Studie mit zweiwöchiger Auswaschphase und jeweils sechswöchiger Behandlungsphase  nicht zu allen Zielgrößen Resultatangabe  unter Resultate „neue Zielgrösse“: Schmerzfrequenz: Colpermin vs. Pl. p = 0,06 Stuhlfrequenz, Stuhlkonsistenz: Änderungen jeweils n.s.  primäre und sekundäre Zielgrößen nicht definiert  Laborwerte: keine Angaben





Erstautor, Jahr	Studientyp	Behand- lungsanlass	Patienten n = r/a	Intervention, Dosis, Dauer	Zielgrößen: Resultat	Unerwünschte Ereignisse	J.S	Kommentare des Autors
					Angaben): jeweils keine Angaben			

---

<sup>a</sup> keine weiteren Angaben

#### 4.1.7.2. Tabelle 12: Pfefferminzöl als Monopräparat bei IBS – CT's

Erstautor, Jahr	Studientyp	Behandlungsanlass	Patienten n = a	Intervention, Dosis, Dauer	Zielgrößen: Resultat	Unerwünschte Ereignisse	J.S	Kommentare des Autors
Dew, 1984 <sup>43</sup>	doppelblind Crossover	aktive typische IBS Symptome	n = 29  Ausfälle: keine Angaben  23 Frauen 6 Männer  Alter: 21-64 Jahre	<u>Intervention:</u> Elanco Lokcaps Pl.: Erdnussöl; von Verum nicht unterscheidbar  <u>Dosis:</u> tgl. 3-6 Kps. (je nach Stärke der Symptome)  <u>Dauer:</u> 2 Wo. Auswaschphase: keine Angaben	abdominale Symptome (Skala: 0 = asymptomatisch bis 3 = schwer): Elanco Lokcaps vs. Pl. p < 0.001  Stuhlfrequenz: nicht beeinflusst  allgemeine Symptomatik (4-Punkteskala: +2 ausgezeichnet bis -1 schlecht): Elanco Lokcaps vs. Pl. p < 0.01  Behandlungserfolg (4-Punkteskala: +2 viel besser bis -1 schlechter): keine Angaben	keine Angaben	2	nicht zu allen Zielgrößen Resultatangabe  unter Resultate „neue Zielgrösse“: Patienten fühlten sich signifikant besser: Elanco Lokcaps vs. Pl. p < 0,001  primäre und sekundäre Zielgrößen nicht definiert  Laborwerte: keine Angaben
Rees, 1979 <sup>44</sup>	doppelblind Crossover	aktive IBS-Symptomatik	n = 16  Ausfälle: 2  keine Angaben zu Alter und Geschlechterverteilung	<u>Intervention:</u> Elanco Lokcaps Pl.: Erdnussöl  <u>Dosis:</u> tgl. 3 x 1-2 Kps. (je nach Stärke der Symptome)  <u>Dauer:</u> 3 Wo., Wechsel auf anderes Präparat bei Wiederauftreten von Symptomen Auswaschphase: keine Angaben	abdominale Symptome (Skala: 0 = asymptomatisch bis 3 = schwere Symptome): Elanco Lokcaps vs. Pl. p < 0,005  Gesamtsymptomatik (5-Punkteskala: + 2 hervorragend bis – 2 schrecklich): Elanco Lokcaps vs. Pl. p < 0,01  Stuhlfrequenz: Elanco Lokcaps vs. Pl. n.s.  Behandlungserfolg (5-Punkteskala: + 2 viel besser bis – 2 viel schlechter): keine Angaben	<u>Elanco Lokcaps:</u> 2 Patienten Sodbrennen  <u>Pl.:</u> keine Angaben	2	keine Angaben zu Auswaschphase, va. bezüglich das nachfolgenden Crossovers  nicht zu allen Zielgrößen Resultatangabe  unter Resultate „neue Zielgrößen“: Schweregrad der Symptomatik, symptomfreie Tage: Elanco Lokcaps vs. Pl. n.s.  primäre und sekundäre Zielgrößen nicht definiert  Laborwerte: keine Angaben  Anmerkung: Diese Studie wird durch die Resultate von Sommerville <sup>45</sup> bestätigt
Rhodes, 1980 <sup>46</sup> - Abstrakt -	doppelblind Crossover	IBS mit aktiver Symptomatik	n = 16  Ausfälle: 2  keine Angaben zu Alter und Geschlechterverteilung	<u>Intervention:</u> 0,2 ml Pfefferminzöl in enteric-coated Kapseln Pl.: Erdnussöl; von Verum nicht unterscheidbar  <u>Dosis:</u> tgl. 3 x 1 Kps. (bei schwerer Symptomatik bis zu 6 / Tag)  <u>Dauer:</u>	Schweregrad der abdominalen Beschwerden: Pfefferminzölkps. vs. Pl. p < 0,02  Stuhlfrequenz: unverändert  allgemeine Einschätzung der Symptome: Pfefferminzölkps. vs. Pl. p < 0,1	2 Patienten Sodbrennen (keine Angaben ob unter Pfefferminzölkps. oder Pl.)	2	keine Angaben zu Auswaschphase, va. bezüglich das nachfolgenden Crossovers  unter Resultate „neue Zielgrösse“: aufgeblähtes Abdomen Pfefferminzölkps. vs. Pl. p < 0,02

Erstautor, Jahr	Studientyp	Behand- lungsanlass	Patienten n = a	Intervention, Dosis, Dauer	Zielgrößen: Resultat	Unerwünschte Ereignisse	J.S	Kommentare des Autors
				21 Tage, bei Wiedereinsetzen der Symptome Crossover Auswaschphase: keine Angaben				primäre und sekundäre Zielgrößen nicht definiert  Laborwerte: keine Angaben
Schmitt, 1981 <sup>47</sup>	prospektiv kontrolliert	Colon spasti- cum	n = 17/16  Ausfälle: 1  keine Angaben zu Alter und Geschlechter- verteilung	<u>Intervention:</u> Pfefferminzöl in darmlöslichen Kps.  <u>Dosis:</u> tgl. 1 Kps. zu den Hauptmahl- zeiten  <u>Dauer:</u> 4-8 Wo. Auswaschphase: keine Angaben	bei 10 Patienten eindeutige, 1 Patient fragliche Besse- rung, 5 Patienten Verschlechterung  eine Besserung von Meteorismus und Schmerz kann erwartet werden	4 Patienten Durchfall, 4 Patienten Aufstossen, 1 Patient Übelkeit, 2 Patienten störender Minzgeschmack	1	keine Angaben, welche Zielgrößen vor Studienbe- ginn definiert wurden  Laborwerte: keine Angaben

#### 4.1.7.3. Tabelle 13: Pfefferminzöl als Monopräparat bei IBS – andere Studiendesigns

Erstautor, Jahr	Studientyp	Behandlungsanlass	Patienten n = a	Intervention, Dosis, Dauer	Zielgrössen: Resultat	Unerwünschte Ereignisse	J.S	Kommentare des Autors
Fernandez, 1990 <sup>48</sup>	keine Angaben	Colon irritabile	n = 46  Ausfälle: 4  31 Frauen 19 Männer  Alter: 18-69 Jahre	<u>Intervention:</u> Pfefferminzöl in enteric-coated Kps.  <u>Dosis:</u> tgl. 3 x 1 Kps.  <u>Dauer:</u> 4 Wo. Auswaschphase: keine Angaben	Schmerz (Art und Intensität), Durchfall/Verstopfung, Borborygmus, Wind: jeweils p < 0,0001  aufgeblähtes Abdomen, Schweregefühl: jeweils p = 0,0002  Dyspepsie: p = 0,0003  Übelkeit: p = 0,0005  Wirksamkeit (4 Punkteskala: 1 = ausgezeichnet bis 4 = schlecht): 1: 69,6 %, 2: 23,6 %, 3: 6,5 %, 4: 0 %	1 Patient perianales Brennen, 2 Patienten Aufstossen mit Pfefferminzgeschmack, 2 Patienten grün-schwarze Entleerungen	-	keine Angaben zum Studiendesign  primäre und sekundäre Zielgrösse nicht definiert  Laborwerte: keine Veränderung
Sagduyu, 2002 <sup>49</sup>	keine Angaben (letter to editor)	psychiatrisches Grund-leiden mit IBS als Komorbidität	n = 7 Ausfälle: -  keine Angaben zu Alter und Geschlecht	<u>Intervention:</u> Pfefferminzöl  <u>Dosis:</u> ½ -1 ml Pfefferminzöl in etwas Flüssigkeit gelöst nach dem Frühstück und Abendessen	7 Patienten meldeten eine Minderung der Symptome, wie Blähungen, Schmerzen, Unwohlsein	-	-	keine Angaben zum Studiendesign

**4.1.7.4. Tabelle 14: Pfefferminzextrakt in Kombinationspräparaten bei IBS – RCT's, Anwendungsbeobachtungen**

Erstautor, Jahr	Studientyp	Behandlungsanlass	Patienten n = r/a	Intervention, Dosis, Dauer	Zielgrößen: Resultat	Unerwünschte Ereignisse	J.S	Kommentare des Autors
<b>RCT's</b>								
Madisch, 2000 <sup>50</sup> - Abstrakt -	doppelblind randomisiert placebokontrolliert multizentrisch	IBS	n = 103/keine Angaben  Ausfälle: keine Angaben  keine Angaben zu Alter und Geschlechterverteilung	<u>Intervention:</u> Iberogast Pl.: keine Angaben  <u>Dosis:</u> keine Angaben  <u>Dauer:</u> 4 Wo. Auswaschphase: 7 Tage	Bauchschmerzen: Iberogast vs. Pl. p = 0,0004  Gesamt-IBS-Symptom-Score <sup>a</sup> (visuelle Analogskala: keine, leicht, mittelmässig, schwer): Iberogast vs. Pl. p = 0,0004	<u>Iberogast:</u> 2 Non-serious adverse events (keine näheren Angaben)  <u>Pl.:</u> keine Angaben	2	primäre und sekundäre Zielgrößen nicht definiert  Laborwerte: keine Angaben
Madisch, 2004 <sup>51</sup>	doppelblind randomisiert multizentrisch	IBS	n = 208 / 207  Ausfälle: 5  124 Frauen 84 Männer  Alter: 43,6 ± 12,9 Jahre	<u>Intervention:</u> Gr. I: STW-5 Gr. II: STW-5-II Gr. III: Iberis amara Monoextrakt (IAM) Gr. IV: Pl.: von Verum nicht unterscheidbar; keine weiteren Angaben  <u>Dosis:</u> tgl. 3 x 20 Trp.  <u>Dauer:</u> 4 Wo. Auswaschphase: 1 Wo.	<u>primäre:</u> IBS-Symptomskala <sup>b</sup> (Likert-Skala: 0 = keine bis 3 = schwer): STW-5 bzw. STW-5-II vs. Pl. p = 0,001 bzw. p = 0,0003, IAM vs. Pl. p = 0,1207  Bauchschmerzskala <sup>c</sup> (Likert-Skala: 0 = keine bis 3 = 9schwer): STW-5 bzw. STW-5-II vs. Pl. p = 0,0009 bzw. p = 0,0005, IAM vs. Pl. p = 0,1473  <u>sekundäre:</u> tgl. Patientennotizen zu Beschwerden (visuelle Analogskala: 0 mm = kein bis 100mm = äusserst stark): STW-5 bzw. STW-5-II vs. Pl. p < 0,05, IAM vs. Pl. p > 0,05  erster Tag mit deutlicher Symptomverbesserung: STW-5 bzw. STW-5-II vs. Pl. p = 0,0039 bzw. p = 0,0003, IAM vs. Pl. p = 0,5720  Wirksamkeit (6-Punkte-Likert-Skala: sehr gut bis schlecht): Arzt: STW-5 bzw. STW-5-II vs. Pl. p = 0,010 bzw. p < 0,0001, IAM vs. Pl. p = 0,2745 Patient: kein signifikanter Unterschied zu Daten von Arzt  Verträglichkeit (6-Punkte-Likert-Skala: sehr gut bis schlecht): Arzt: (sehr)gut STW-5 97,9 %, STW-5-II 90,2 %, IAM 83,0 %, Pl. 88,5 % Patient: kein signifikanter Unterschied zu Daten von Arzt	<u>STW-5:</u> 1 Patient Verstopfung  <u>IAM:</u> 1 Patient Kopfschmerzen  <u>STW-5-II, Pl.:</u> keine	5	Laborwerte: minimale klinisch irrelevante Veränderungen

<sup>a</sup> Beschwerden, Blähungen, Verstopfung, Durchfall

<sup>b</sup> Erläuterungen siehe Kapitel 4.1.5 Zielgrößen

<sup>c</sup> Oberbauchschmerzen, rechts und links, Unterbauchschmerzen rechts und links

Erstautor, Jahr	Studientyp	Behandlungsanlass	Patienten n = r/a	Intervention, Dosis, Dauer	Zielgrössen: Resultat	Unerwünschte Ereignisse	J.S	Kommentare des Autors
<i>Anwendungsbeobachtungen</i>								
Klein-Galczinsky, 1999 - Abstrakt –  zitiert nach Saller <sup>4</sup>	Anwendungsbeobachtung	Colon irritabile	n = 2548  Ausfälle: -  1702 Frauen 846 Männer  Alter: im Mittel 48,9 Jahre	<u>Intervention:</u> STW-5  <u>Dosis:</u> tgl. 3 x 20 Trp.  <u>Dauer:</u> 4 Wo. Auswaschphase: keine Angaben	abdominales Symptomprofil, Arzt (Patient): sehr gut: 40,1 % (37,5 %) gut: 40,9 % (40,4 %) zufrieden stellend: 11,7 % (13,9 %) mässig: 4,2 % (5,5 %) kein Effekt: 2,2 % (2,3 %)  Verträglichkeit, Arzt (Patient): sehr gut: 76,9 % (73,7 %) gut: 21,0 % (23,64 %) zufrieden stellend: 0,5 % (1,5 %) mässig: 0,1 % (0,2 %) nicht beurteilbar :1,5 % (0,8 %)	1 Patient schwere Diarrhö und Bauchkrämpfe	-	primäre und sekundäre Zielgrössen nicht definiert  Laborwerte: keine Angaben

## **4.2. Funktionelle Dyspepsie (FD)**

### **4.2.1. Studientypen**

Die 22 Studien zu FD verteilen wie folgt (Abb. 1): Eine randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie zu Pfefferminzöl als Monopräparat bei FD, d.h. bei Frauen nach einem grösseren gynäkologischen Routineeingriff bei benigner Pathologie (Tabelle 15). Von den 21 Studien mit einem Kombinationspräparat waren 9 RCT's mit Pfefferminzölen (Tabelle 16) und 12 mit Pfefferminzextrakten, davon 9 RCT's, 1 CT, 1 Anwendungsbeobachtung<sup>52</sup>, 1 retrolektive epidemiologische Studie mit Parallelgruppen<sup>53</sup> (Tabelle 17).

Doppelblind und randomisiert waren 16 der 21 Studien. In zwei Arbeiten wurde ein Crossover durchgeführt. In 15 der 21 Studien nahmen mehrere Zentren daran teil. Bis auf die Studie mit den gynäkologischen Patientinnen<sup>54</sup> wurden alle ambulant durchgeführt.

### **4.2.2. Patientenzahlen und demographische Aspekte**

Die eine Studie zu Pfefferminzöl als Monopräparat bei FD fand in England statt. Die meisten weiteren erfassten Studien wurden in Deutschland durchgeführt. Erstere erfasste 69 Patientinnen im Alter von 20-66 Jahren. Bei den übrigen RCT's reichen die Patientenzahlen von 30 bis 308 - diese grösste randomisierte kontrollierte Studie war zudem doppelblind und multizentrisch, das Behandlungspräparat war Iberogast. Ausserdem fand sich eine Anwendungsbeobachtung zu Iberogast mit 2267 Patienten. Wie bei den Arbeiten zum IBS ist es nicht überraschend, dass entsprechend der Prävalenz zumeist mehr Frauen als Männer in den untersuchten Studien vertreten waren. Patienten aller Alterstufen nahmen teil, wobei die Spannbreite hier von 18-85 Jahre reicht.

### **4.2.3. Studiendauer**

Bei der Studie zu Pfefferminzöl als Monopräparat bei FD wurde nur während 5 Tagen behandelt.

In den übrigen 21 Studien betrug die häufigste Behandlungsdauer 4 Wochen. Längere Behandlungszeiten hatten 2 Studien. Bei Vinson et al.<sup>55</sup> wurde während 8 Wochen mit Iberogast behandelt. Ebenfalls 8 Wochen Behandlung mit Iberogast erhielten die Patienten der Gruppe IV in der Studie von Holtmann et al.<sup>56</sup>. In den Crossover-Studien dauerten die Behandlungsphasen 2 x 4 Wochen oder 3 x 4 Wochen.

Ein Follow-up gab es in zwei der 22 Studien. In einer randomisierten Double dummy multizentrischen Studie mit 186 Patienten wurden 86 Patienten während 6 Monaten zur Evaluation der Langzeitwirkung weiter beobachtet.<sup>57</sup> Im Abstrakt einer weiteren doppelblinden randomisierten multizentrischen Studie wurde ein Follow-up nach 6 Monaten beschrieben, allerdings wurden die Ergebnisse noch nicht publiziert.<sup>55</sup>



#### 4.2.4. Zielgrößen

Zielgrößen der einen Studie zu Pfefferminzöl als Monopräparat bei FD waren aufgeblähtes Abdomen, Wind, Schmerz täglicher Analgetikabedarf sowie Glycerinsuppositorien und Zeitpunkt des ersten postoperativen Stuhlgangs.

Die häufigste Zielgrösse in den klinischen Studien zur Behandlung der FD mit Pfefferminzölen oder Pfefferminzextrakten im Kombinationspräparat ist Schmerzintensität oder Schmerzhäufigkeit. In älteren Studien wurde die Intensität mittels einer visuellen Analogskala gemessen, in neueren Studien meist anhand verschiedenster Scores. Weitere oft verwendete Zielgrößen sind Schwere-, Druck-, Völlegefühl, schnelles Sättigungsgefühl, Aufstossen, Übelkeit, Erbrechen oder darmassoziierte Beschwerden wie Durchfall oder Verstopfung. Explizit wurde bei den untersuchten Studien erst ca. in den letzten zehn Jahren zwischen primären und sekundären Zielgrößen unterschieden. Häufigste primäre Zielgrösse ist wiederum der Schmerz, in den neusten Studien allerdings zunehmend der gastrointestinale Symptomscore (GIS). Neben den jeweiligen Zielgrößen wurden teilweise die behandelnden Ärzte oder auch die Patienten nach ihrer Einschätzung von Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlungen gefragt.

Wie bereits erwähnt, wird in neueren Studien mit verschiedensten Scores gearbeitet. Öfters verwendete sowie ausführlich beschriebene sind: Nepean Dyspepsia Index plus Subscore für Darmsymptome<sup>a</sup>,<sup>58</sup>, Dyspeptic Discomfort Score<sup>b</sup>,<sup>59</sup>, gastrointestinaler Symptomscore (GIS)<sup>c</sup>,<sup>60</sup>, nicht genauer benannter Symptom-Summenscore<sup>d</sup>,<sup>61</sup>.

Die meisten Scores berücksichtigen vor allem den Schmerz und zudem unterschiedliche gastrointestinale Symptome. Ausserdem wird oft auch ein Augemerks auf die Lebensqualität sowie autonome

---

<sup>a</sup> 42 Items für die Evaluation der Lebensqualität sowie eine Symptomcheckliste (abgeleitet vom validierten Bowel Disease Questionnaire), welche die Intensität, Häufigkeit und Störstärke von 15 gastrointestinalen Beschwerden im Oberbauch erfasst

<sup>b</sup> Summe aus 3-Item Score: jedes der 3 Items enthält 6-12 Symptome – der FD-Score z.B. Schmerzintensität, Völlegefühl, frühes Sättigungsgefühl, Aufstossen, Übelkeit, Erbrechen; IBS-Score z.B. unregelmässiges Stuhlmuster, Durchfall, Verstopfung, häufige Darmbewegungen mit anfangs weichen Stühlen, Gefühl der inkompletten Entleerung, Blähungen; Score der autonomen Symptome z.B. funktionelle Herzbeschwerden, Ängstlichkeit, Unruhe, Schlafstörungen, migräneartige Kopfschmerzen, Juckreiz – wobei die einzelnen Symptome unterschiedlich gewichtet werden. Die Skalierung der Symptome von Item I und II ist 0 = nicht vorhanden bis 3 = schwer, von Item III 0 = nicht vorhanden, 1 = vorhanden.

Der maximale Summenscore beträgt 84 Punkte.

<sup>c</sup> Summenscore aus 10 Einzelsymptomen: epigastrische Schmerzen, Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Völlegefühl, Bauchkrämpfe, frühes Sättigungsgefühl, saures Aufstossen/Sodbrennen, Appetitlosigkeit, retrosternale Missempfindung; die Stärke jedes Symptoms wird auf einer validierten 5-Punkte-Likert-Skala (0 = nicht vorhanden bis 4 = sehr stark) bewertet.

Dies ergibt einen Summenscore von minimal 0 bis zu maximal 40 Punkten.

<sup>d</sup> Summe aus 4-Item Score

Leitsymptome 1. Ordnung:

postprandiales Druck-, Schwere- oder Völlegefühl im Oberbauch, frühes Sättigungsgefühl, Nüchternschmerz (4-Punkteskala: 0 = nicht vorhanden bis 3 = schwer; als Einzelscores mit Faktor 3 multiplizieren)

Leitsymptome 2. Ordnung:

Übelkeit, evt. Erbrechen (4- Punkteskala: 0 = nicht vorhanden bis 3 = mittel oder schwer, mit Erbrechen; als Einzelscores mit Faktor 2 multiplizieren), chronisch-rezidivierender Verlauf des dominierenden Leitsymptoms (4- Punkteskala: 0 = keine Beschwerden bis 3 = Beschwerden täglich; als Einzelscores mit Faktor 2 multiplizieren)

weitere gastrointestinale Beschwerden:

diffuse variable Schmerzen (Intensität), nicht-saures Aufstossen, Auftreibung des Leibes, Nahrungsmittelunverträglichkeit (4-Punkteskala: 0 = nicht vorhanden bis 3 = schwer) diffuse variable Schmerzen (Häufigkeit), Appetitlosigkeit (4-Punkteskala: 0 = nie bis 3 = dauernd)

vegetative Beschwerden:

funktionelle Herzbeschwerden, orthostatische Kreislaufstörungen, Verstärkung der Beschwerden bei Stress, Angst/Unruhe, Muskelverspannung, schnelle Ermüdbarkeit/Leistungsschwäche, Schlafstörungen, Schweißneigung (0 = nicht vorhanden, 1 = vorhanden)

Der maximale Summenscore beträgt 65 Punkte.

Symptome gelegt. Abschliessend sei erwähnt, dass in den neuen Studien zunehmend auch die CGI Items I-III<sup>a, 33</sup> verwendet wurden.

#### **4.2.5. Unerwünschte Ereignisse/Nebenwirkungen**

Bei einer Patientin kam es in der Studie zu Pfefferminzöl als Monopräparat unter dem Verum zu vermehrtem Windabgang, unter Placebo kam es bei 5 Patientinnen zu leichten unerwünschten Ereignissen.

Übelkeit, Aufstossen mit Pfefferminzgeschmack sowie Durchfall waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse, welche unter der Behandlung mit Pfefferminzölen respektive -extrakten in Kombinationspräparaten auftraten. In zwei älteren Studien sowie 3 Abstrakten fehlten allerdings die Angaben zu allfälligen unerwünschten Ereignissen oder Nebenwirkungen.

Es zeigte sich, dass unter Pfefferminzkombinationspräparaten im Vergleich zu Placebo weniger, gleich viele oder nur wenig mehr unerwünschte Ereignisse auftraten und diese jeweils lediglich von leichter Ausprägung waren.

Verglichen mit den unerwünschten Ereignissen unter Behandlung mit synthetischen Pharmaka waren diese der Pfefferminzpräparate seltener und leichter. Unter Cisaprid trat vermehrt Durchfall auf, unter Metoclopramid Müdigkeit, Schwindel und Dyskinesien.

---

<sup>a</sup> Jeweils vom Untersucher beurteilte CGI Items I: Schweregrad der Krankheit; Item II: Zustandsänderung; Item III: Wirksamkeits-Index (therapeutische Wirksamkeit/gewünschte Arzneiwirkung, unerwünschte Wirkungen/Therapie-Risiken)

## 4.2.6. Tabellarische Zusammenfassung der Studienergebnisse

### 4.2.6.1. Tabelle 15: Pfefferminzöl als Monopräparat bei FD – RCT's

Erstautor, Jahr	Studientyp	Behandlungsanlass	Patienten n = r/a	Intervention, Dosis, Dauer	Zielgrössen: Resultat	Unerwünschte Ereignisse	J.S	Kommentare des Autors
Barnick, 1990 <sup>54</sup>	doppelblind randomisiert placebokontrolliert	Dyspepsie und Blähung des Abdomens nach grösseren gynäkologischen Routineeingriffen bei benigner Pathologie	n = 69/59  Ausfälle: 10  nur Frauen  Alter: 20-66 Jahre	<u>Intervention:</u> Colpermin Pl.: Erdnussöl; von Verum nicht unterscheidbar  <u>Dosis:</u> tgl. 3 x 2 Kps.  <u>Dauer:</u> 5 Tage (postoperativ, sobald flüssige Kost toleriert wurde)	aufgeblähtes Abdomen, Wind, Schmerz (visuelle Analogskala von 0-100 mm): jeweils Colpermin vs. Pl. p = 0,05  tgl. Analgetikabedarf: keine Angaben  Gebrauch von Glycerinsuppositorien: keine Angaben  erster postoperativer Stuhlgang: keine Angaben	<u>Colpermin:</u> 1 Patientin starke Zunahme von Windabgang  <u>Pl.:</u> 4 Patientinnen Übelkeit, 1 Patientin Durchfall  Begriff Nebenwirkungen verwendet	4	Es wurden keine Angaben zum Einfluss und Konsum von Analgetika, speziell auch Opiaten, gemacht.  primäre und sekundäre Zielgrössen nicht definiert  Laborwerte: keine Angaben

**4.2.6.2. Tabelle 16:** Pfefferminzöl in Kombinationspräparaten bei FD – RCT's

Erstautor, Jahr	Studientyp	Behandlungsanlass	Patienten n = r/a	Intervention, Dosis, Dauer	Zielgrößen: Resultat	Unerwünschte Ereignisse	J.S	Kommentare des Autors
Freise, 1999 <sup>19</sup>	prospektiv doppelblind randomisiert referenzkontrolliert multizentrisch mit Parallelgruppenvergleich	nicht-säurebedingte Dyspepsie (Dyspepsie vom Dysmotilitätstyp oder essentielle/idiopathische Dyspepsie, auch in Verbindung mit Colon irritabile)	n = 223/192 Ausfälle: 31  127 Frauen 96 Männer  Alter: im Mittel 45 Jahre	<u>Intervention:</u> Enteroplant PPK  <u>Dosis:</u> tgl. 3 x 1 Kps. (vor den Mahlzeiten)  <u>Dauer:</u> 4 Wo. Auswaschphase: mind. 1 Wo.	<u>primäre:</u> Schmerzintensität (visuelle Analogskala: 0 = nicht vorhanden bis 10 = extrem stark): Enteroplant und PPK p < 0,001  <u>sekundäre:</u> Schmerzhäufigkeit (visuelle Analogskala 0 = nicht vorhanden bis 10 = extrem stark): Enteroplant vs. PPK p = 0,04  Schweregrad gastrointestinaler <sup>a</sup> und allgemeiner Symptome <sup>b</sup> (0 = nicht vorhanden bis 3 = schwer): vergleichbare Befundverbesserungen  Beurteilung der Behandlungsergebnisse durch den Prüf- arzt: Enteroplant vs. PPK p = 0,70  CGI Item <sup>c</sup> I: Enteroplant vs. PPK p = 0,40 CGI Item II: Enteroplant vs. PPK p = 0,88 CGI Item III: Enteroplant vs. PPK p = 0,88	<u>Enteroplant:</u> je 1 Patient: Übelkeit mit Blähungen, Oberbauschmerzen infolge erosiver Antrumgastritis, Aufstossen mit Pfefferminzgeschmack  <u>PKK:</u> 3 Patienten „Aufstossen, mit Pfefferminzgeschmack, je 1 Patient: Obstipation, Druckgefühl mit „Aufstossen“  als Nebenwirkung bezeichnet: Aufstossen mit Pfefferminzgeschmack, Übelkeit	3	sehr ausführliche detaillierte Studie  in Resultate „Wirksamkeit“ als neue Zielgrösse mit p < 0,001 für beide Präparate  Laborwerte: keine Angaben
Holtmann, 2001 <sup>62</sup> - Abstrakt -	prospektiv randomisiert placebokontrolliert multizentrisch	FD	n = 114/keine Angaben  Ausfälle: keine Angaben  73 Frauen 41 Männer  Alter: keine Angaben	<u>Intervention:</u> PKK Pl.: keine Angaben  <u>Dosis:</u> keine Angaben  <u>Dauer:</u> 4 Wo. Auswaschphase: keine Angaben	<u>primäre:</u> Schmerz <sup>d</sup> : PKK vs. Pl. p < 0,0001  Beschwerden <sup>e</sup> (hinsichtlich Beeinflussung der Lebensqualität): PKK vs. Pl. p < 0,0001  <u>sekundäre:</u> NDI Symptom Score: PKK vs. Pl. p < 0,0001  NDI Totalscore: PKK vs. Pl. p = 0,0037	PKK gut toleriert keine weiteren Angaben	1	Laborwerte: keine Angaben
Holtmann, 2003 <sup>63</sup> Short communication. Originalarbeit	doppelblind randomisiert placebokontrolliert	FD	keine Angaben	<u>Intervention:</u> Enteroplant Pl.: keine Angaben  <u>Dosis:</u>	<u>primäre:</u> Schmerz (NDI Subscore): Enteroplant vs. Pl. p < 0,05  Beschwerden (NDI Subscore): Enteroplant vs. Pl. p < 0,05	-	-	zweite Kurzpublikation mit offenbar konservativer Analyse  Laborwerte: keine Angaben

<sup>a</sup> Druck-, Schwere- Völlegefühl, Übelkeit, Aufstossen, Erbrechen, Blähungen, Nahrungsmittelunverträglichkeit, Durchfall, Stuhlunregelmässigkeiten, Verstopfung, Gefühl der unvollständigen Stuhlentleerung

<sup>b</sup> Gewichtsabnahme, Leistungsschwäche

<sup>c</sup> Erläuterungen siehe Kapitel 4.2.4 Zielgrößen

<sup>d</sup> Oberbauschmerzen, Krämpfe, aufgeblähtes Abdomen, Schmerz Score (basierend auf NDI)

<sup>e</sup> Druck-, Völlegefühl, Beschwerden-Score (basierend auf NDI)

Erstautor, Jahr	Studientyp	Behandlungsanlass	Patienten n = r/a	Intervention, Dosis, Dauer	Zielgrößen: Resultat	Unerwünschte Ereignisse	J.S	Kommentare des Autors
siehe Holtmann 2001				tgl. 2 x 1 Kps.  <u>Dauer:</u> keine Angaben Auswaschphase: keine Angaben	<u>sekundäre:</u> NDI Symptom Score: Enteropant vs. Pl. p < 0,05  NDI Total Score: Enteropant vs. Pl. p < 0,05  mit Augenmerk auf Lebensqualität unter Krankheit			
Holtmann, 2002 <sup>64</sup> - Abstrakt -	randomisiert placebokontrolliert multizentrisch	FD mit starken Schmerzen oder Unwohlsein	n = 114/keine Angaben  Ausfälle: keine Angaben  keine Angaben zu Alter und Geschlechterverteilung	<u>Intervention:</u> Enteropant Pl.: keine Angaben  <u>Dosis:</u> keine Angaben  <u>Dauer:</u> 4 Wo. Auswaschphase: keine Angaben	Schmerz (mittels NDI): starke Schmerzen Enteropant vs. Pl. p < 0,001  Beschwerden (mittels NDI): schweres Unwohlsein Enteropant vs. Pl. p < 0,001  allgemeine Symptomreduktion: Enteropant vs. Pl. p < 0,001	Enteropant gut toleriert keine weiteren Angaben	1	primäre und sekundäre Zielgrößen nicht definiert  Laborwerte: keine Angaben
Madisch, 1999 <sup>65</sup>	doppelblind randomisiert referenzkontrolliert multizentrisch	dyspeptische Beschwerden	n = 120/118  Ausfälle: 2  68 Frauen 50 Männer  Alter: im Mittel 47 Jahre	<u>Intervention:</u> Enteropant Cisaprid <sup>a</sup> Pl.: keine Angaben alle 3 Präparate nicht von einander unterscheidbar  <u>Dosis:</u> Enteropant tgl. 2 x 1 Kps., 1 Pl.-Kps. am Abend Cisaprid tgl. 3 x 10 mg (vor den Mahlzeiten)  <u>Dauer:</u> 28 Tage Auswaschphase: keine Angaben	<u>primäre:</u> epigastrische Schmerzen (visuelle Analogskala: 0 = nicht vorhanden bis 10 = extrem stark): Enteropant vs. Cisaprid p = 0,021  <u>sekundäre:</u> Schmerzhäufigkeit (visuelle Analogskala: 0 = nie bis 10 = dauernd): Enteropant vs. Cisaprid p = 0,0034  dyspeptische Symptome <sup>b</sup> (numerische Skala: 0 = nicht vorhanden bis 3 = stark): Verbesserung: Enteropant in 72,7 %, Cisaprid in 70,2 % symptomfrei: Enteropant in 38,2 %, Cisaprid in 36,2 %  Darm assoziierte Beschwerden <sup>c</sup> (numerische Skala: 0 = nicht vorhanden bis 3 = stark): Verbesserung: Enteropant in 71,8 %, Cisaprid in 65,7 % symptomfrei: Enteropant in 56,4 % Cisaprid in 28,6 %  extraintestinale autonome Symptome (Skala: 0 = nicht vorhanden, 1 = vorhanden): keine Angaben  Dyspeptic Discomfort Score (DDS) <sup>d</sup> : Enteropant vs. Cisaprid p = 0,548	<u>Enteropant:</u> 9 Patienten gastrointestinale Beschwerden, davon 1 Durchfall, 2 Patienten Aufstossen mit Pfefferminzgeschmack oder Sodbrennen  <u>Cisaprid</u> 6 Patienten gastrointestinale Beschwerden, davon 5 Durchfall	5	Studie zeigt, dass Enteropant äquivalent zu Cisaprid ist, mit dem Vorteil Durchfall seltener als Nebenwirkung zu haben.  kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Enteropant und Cisaprid  Laborwerte: klinisch irrelevante Veränderungen <sup>b</sup>

<sup>a</sup> CAS 81098-60-4; Prokinetikum

<sup>b</sup> Druckgefühl, Schwere- oder Völlegefühl, frühes Sättigungsgefühl, Aufstossen, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen

<sup>c</sup> unregelmässiger Stuhlgang, Durchfall, Verstopfung, öfters Darmbewegungen mit anfänglich weichem Stuhl, Gefühl der unvollständigen Stuhlentleerung, Blähungen

<sup>d</sup> Erläuterungen siehe Kapitel 4.2.4 Zielgrößen

Erstautor, Jahr	Studientyp	Behandlungsanlass	Patienten n = r/a	Intervention, Dosis, Dauer	Zielgrößen: Resultat	Unerwünschte Ereignisse	J.S	Kommentare des Autors
					vom Patienten gewähltes am meisten störendes Symptom <sup>a</sup> und dessen Stärke (Skala: 0 bis 3): Enteroplant: vor Behandlung 75,8 % danach 13,3 % Cisaprid: vor Behandlung 82,1 % danach 24,0 %  subjektives Befinden: keine Angaben  Prognose durch Untersucher (Skala: gut, mittel, schlecht): keine Angaben  CGI Item I: Enteroplant vs. Cisaprid n.s. CGI Item II: (sehr) viel besser Enteroplant 78,6 %, Cisaprid 70,9 %, CGI Item III: keine Angaben			
Madisch, 2000 <sup>66</sup> - Abstrakt -	randomisiert	FD  <u>H. pylori Status:</u> Enteroplant 15 positiv, 45 negativ Cisaprid 13 positiv, 45 negativ	n = 120/118  Ausfälle: 2  70 Frauen 50 Männer  Alter: 47 ± 15,2 Jahre	<u>Intervention:</u> Enteroplant Cisaprid  <u>Dosis:</u> Enteroplant tgl. 2 x 1 Kps. Cisaprid tgl. 3 x 10 mg  <u>Dauer:</u> 4 Wo. Auswaschphase: keine Angaben	<u>primäre:</u> Schmerz-Score (nicht erläutert): Enteroplant vs. Cisaprid p = 0,021  <u>sekundäre:</u> keine Angaben  Einfluss von H. pylori auf Therapieerfolg: keinen Einfluss auf Therapie weder mit Enteroplant noch Cisaprid	<u>Enteroplant:</u> 12 Patienten, davon 1 Patient Durchfall  <u>Cisaprid:</u> 14 Patienten, davon 5 Patienten Durchfall	1	Laborwerte: keine Angaben
May, 1996 <sup>67</sup>	doppelblind randomisiert placebokontrolliert multizentrisch	nicht-säurebedingte Dyspepsie mit Schmerzen und mind. 2 weiteren Symptomen  bei 22 Patienten mit IBS assoziiert	n = 45/39  Ausfälle: 7  29 Frauen 16 Männer  Alter: im Mittel 45 Jahre	<u>Intervention:</u> Enteroplant Pl.: keine Angaben  <u>Dosis:</u> tgl. 3 x 1 Kps.  <u>Dauer:</u> 4 Wo. Auswaschphase: keine Angaben	<u>primäre:</u> Schmerzintensität (6-Punkteskala: 0 = kein bis 5 = sehr stark): Enteroplant vs. Pl. p = 0,015  CGI Item II: Enteroplant vs. Pl. p = 0,008  <u>sekundäre:</u> Kardinalsymptome <sup>c</sup> : Druckgefühl, Schweregefühl, Spannungs- oder Völlegefühl: jeweils Enteroplant vs. Pl. p = 0,005  subjektive gastrointestinale Beschwerden <sup>d</sup> Aufstossen: Enteroplant vs. Pl. p = 0,04 Blähungen: Enteroplant vs. Pl. p = 0,12	<u>Enteroplant:</u> 1 Patient hatte retrosternales Brennen mit heftigem Aufstossen und Übelkeit  <u>Pl.:</u> 1 Patient hatte spastikähnliche Bauchschmerzen mit vermehrten Darmgeräuschen und Druckgefühl im Oberbauch	3	unter Resultate „neue Zielgrösse“: Schmerzhäufigkeit: p = 0,04  Laborwerte: keine Angaben

<sup>a</sup> am häufigsten genannt: Völle- und Druckgefühl

<sup>c</sup> Schmerz(-häufigkeit), Druckgefühl, Schweregefühl, Spannungs- oder Völlegefühl, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Übelkeit, Stuhlnunregelmässigkeiten

<sup>d</sup> Appetitverlust, frühes Sättigungsgefühl, Leerschlucken und Würgen, Aufstossen, häufiger Stuhlgang mit anfänglich weichem Stuhl, Gefühl der unvollständigen Entleerung, Wind

Erstautor, Jahr	Studientyp	Behandlungsanlass	Patienten n = r/a	Intervention, Dosis, Dauer	Zielgrößen: Resultat	Unerwünschte Ereignisse	J.S	Kommentare des Autors
					vegetative Beschwerden <sup>a</sup> Leistungsverlust: Enteroplast vs. Pl. p = 0,11,  Befinden des Patienten: keine Angaben  ärztliche Prognose: Enteroplast vs. Pl. p = 0,07  CGI Item I und III: jeweils Enteroplast vs. Pl. p = 0,10	es traten weitere UWE <sup>b</sup> auf, jedoch ohne kausalen Zusammenhang mit der Medikation		
May, 1999 <sup>68</sup> - Abstrakt -	doppelblind randomisiert placebokontrolliert multizentrisch	non-ulcer Dyspepsie	n = 96/keine Angaben  Ausfälle: keine Angaben  keine Angaben zu Alter und Geschlechterverteilung	<u>Intervention:</u> PKK Pl.: keine Angaben  <u>Dosis:</u> tgl. 2 x 1 Kps.  <u>Dauer:</u> 28 Tage Auswaschphase: keine Angaben	Veränderungen der Schmerzintensität (visuelle 10-Punkteanalogskala): PKK vs. Pl. p = 0,0003  Druckgefühl, Schweregefühl, Völlegefühl (visuelle 10-Punkteanalogskala): jeweils PKK vs. Pl. p = 0,0005  CGI Item II: PKK vs. Pl. p = 0,00005	<u>PKK:</u> 5 Non-serious adverse events (keine weiteren Angaben)  <u>Pl.:</u> 1 Non-serious adverse event (keine weiteren Angaben)	2	primäre und sekundäre Zielgrößen nicht definiert  Laborwerte: keine Angaben
May, 2000 <sup>69</sup>	doppelblind randomisiert Parallelgruppen-Evaluation	FD mit aktuellen Beschwerden	n = 96/79  Ausfälle: 19  64 Frauen 32 Männer  Alter: Enteroplast 51,0 ± 17,1 Jahre Pl. 51,4 ± 12,6 Jahre	<u>Intervention:</u> Enteroplast Pl.: keine Angaben  <u>Dosis:</u> tgl. 2 x 1 Kps.(morgens und mittags)  <u>Dauer:</u> 4 Wo. Auswaschphase: 7 Tage	<u>primäre:</u> Schmerzintensität (visuelle Analogskala: 0 = nicht vorhanden bis 10 = maximale Stärke): Enteroplast vs. Pl. p = 0,0003  Druckgefühl, Schweregefühl, Völlegefühl (visuelle Analogskala: 0 = nicht vorhanden bis 10 = maximale Stärke): jeweils Enteroplast vs. Pl. p = 0,0005  CGI Item II: Enteroplast vs. Pl. p = 0,00005  <u>sekundäre:</u> Schmerzhäufigkeit: Enteroplast vs. Pl. p = 0,0011  CGI Item I: Enteroplast vs. Pl. p = 0,0008 CGI Item III: Enteroplast vs. Pl. p = 0,00005  Dyspeptic Discomfort Score (DDS): Enteroplast vs. Pl. p = 0,00005	<u>Enteroplast<sup>c</sup>:</u> 5 Patienten  <u>Pl.<sup>c</sup>:</u> 1 Patient  Es wurde jedoch keine Verbindung zur Behandlung hergestellt	5	Den Patienten wurde angeboten nach 11 Monaten an einem Open-label Follow-up teilzunehmen. Diese Resultate sind noch ausstehend.  Laborwerte: keine Veränderung

<sup>a</sup> funktionelle kardiale Beschwerden, schwerer Gewichtsverlust, grosse Gewichtszunahme, rasche Ermüdbarkeit, Leistungsverlust, Schlafstörungen, orthostatische Kreislaufstörungen, muskuläre Verspannungen und Verhärtungen, migräneähnliche Kopfschmerzen, Ängstlichkeit, Rastlosigkeit, Juckreiz

<sup>b</sup> unter Enteroplast: Blähungen, vermehrt saurer Geschmack, Hyperventilation, Verdacht auf Grand-Mal Anfall mit Synkope

unter Pl.: erhöhte Stuhlfrequenz, klebrige Stühle mit Brennen im Rektum, Sodbrennen und Übelkeit mit Oberbauchschmerzen und Schwindel

<sup>c</sup> 1 x Schulter- und Nackenschmerzen, 1 x Hämorrhoiden, 1 x Bronchitis, 1 x grippeähnliche Symptome, 1 x mildes Aufstossen, 1 x schweres wiederholtes Erbrechen und Übelkeit  
keine Angaben welche Nebenwirkung unter Placebo und welche unter Enteroplast

Erstautor, Jahr	Studientyp	Behandlungsanlass	Patienten n = r/a	Intervention, Dosis, Dauer	Zielgrößen: Resultat	Unerwünschte Ereignisse	J.S	Kommentare des Autors
Stadelmann, 1999 <sup>61</sup>	doppelblind randomisiert placebokontrolliert	FD	n = 46/32  Ausfälle: 6  32 Frauen 11 Männer  Alter: 20-77 Jahre	<u>Intervention:</u> Pfefferminzöl-Ingwerwurzel-Kps. (PIK) Pl.: von Verum nicht unterscheidbar; keine weiteren Angaben  <u>Dosis:</u> tgl. 3 x 1 Kps. (nach den Mahlzeiten)  <u>Dauer:</u> 28 Tage Auswaschphase: 1 Wo	<u>primäre:</u> Symptom-Summenscore <sup>a</sup> : PIK vs. Pl. p = 0,05  CGI Item II: PIK vs. Pl. p = 0,012  <u>sekundäre:</u> Symptom-Einzelscores: postprandiales Druck-, Schwere- oder Völlegefühl: PIK vs. Pl. p = 0,06 chronisch-rezidivierender Verlauf des dominierenden Leitsymptoms: PIK vs. Pl. p = 0,05  ärztliche Prognose: PIK vs. Pl. p = 0,02  subjektive Beurteilung des Hauptsymptoms: PIK vs. Pl. p = 0,05  CGI Item I: PIK vs. Pl. p = 0,04 CGI Item III: PIK vs. Pl. p = 0,03	es traten 29 UWE auf, davon mit der Medikation in kausalem Zusammenhang:  <u>PIK:</u> 2 Patienten Aufstossen mit Pfefferminzgeschmack	5	nicht zu allen Symptom-Einzelscores Resultatangaben.  Laborwerte: keine Angaben

<sup>a</sup> Erläuterungen siehe Kapitel 4.2.4 Zielgrößen



**4.2.6.3. Tabelle 17:** Pfefferminzextrakt in Kombinationspräparaten bei FD – RCT's, CT's, Anwendungsbeobachtungen, andere Studiendesigns

Erstautor, Jahr	Studientyp	Behandlungsanlass	Patienten n = r/a	Intervention, Dosis, Dauer	Zielgrößen: Resultat	Unerwünschte Ereignisse	J.S	Kommentare des Autors
<i>RCT's</i>								
Holtmann, 1999 <sup>56</sup> - Abstrakt -	doppelblind randomisiert placebokontrolliert Crossover bei Gr. II und III multizentrisch	FD	n = 120/keine Angaben  Ausfälle: keine Angaben  keine Angaben zu Alter und Geschlechterverteilung	<u>Intervention:</u> Iberogast Pl.: keine Angaben  <u>Dosis:</u> Gr. I: 2 x Pl. Gr. II: 1 x Pl., 1 x Iberogast Gr. III: 1 x Iberogast, 1 x Pl. Gr. IV: 2 x Iberogast keine weiteren Angaben zur Dosierung  <u>Dauer:</u> 2 x 4 Wo. Auswaschphase: 7 Tage	komplette Beschwerdefreiheit (Dyspepsia Symptom Score <sup>a</sup> ): nach 4 Wo. Iberogast vs. Pl. p = 0,124, nach 8 Wo. Iberogast vs. Pl. p < 0,001  Beschwerdebesserung: nach 4 Wo. Iberogast vs. Pl. p = 0,004  beste Ergebnisse nach 8 Wo. in Gr. IV (keine Werte angegeben)	keine Angaben	2	primäre und sekundäre Zielgrößen nicht definiert  Laborwerte: keine Angaben
Hübner-Steiner, 1985  zitiert nach Saller <sup>4</sup>	doppelblind randomisiert placebokontrolliert	gastrointestinale Symptome bei Stress	n = 30  Ausfälle: -  keine Angaben zu Alter und Geschlechterverteilung	<u>Intervention:</u> STW-5 Pl.: keine Angaben  <u>Dosis:</u> tgl. 3 x 20 Trp.  <u>Dauer:</u> 14 Tage Auswaschphase: keine Angaben	Einzelsymptome (keine weiteren Angaben): nach 7 Tagen deutliche (Abnahme auf 50 %) Besserung mit Ausnahme der Übelkeit  STW-5 vs. Placebo n.s.	keine Angaben	-	primäre und sekundäre Zielgrößen nicht definiert  Laborwerte: keine Angaben
Madisch, 2001 <sup>70</sup>	doppelblind randomisiert kontrolliert	FD mit florierender Symptomatik	n = 60/60  Ausfälle: 0  38 Frauen 22 Männer  Alter: 25-70 Jahre	<u>Intervention:</u> Iberogast STW-5-S Pl.: keine Angaben  <u>Dosis:</u> tgl. 3 x 20 Trp.  <u>Dauer:</u> 28 Tage Auswaschphase: 7 Tage	<u>primäre:</u> Summenscore des GIS <sup>b</sup> (Likert-Skala: 0 = nicht vorhanden bis 4 = sehr stark): Iberogast und STW-5-S vs. Pl. p < 0,001, Iberogast vs. STW-5-S p = 0,253  <u>sekundäre:</u> Änderungen der Einzelsymptome des GIS: Übelkeit, Brechreiz, Völlegefühl, Bauchkrämpfe, retrosternale Missempfindung, epigastrische Schmerzen: jeweils Iberogast und STW-5-S vs. Pl. p < 0,05 frühes Sättigungsgefühl: Iberogast und STW-5-S vs. Pl. p = 0,03 bzw. p = 0,118 Appetitlosigkeit: Iberogast und STW-5-S vs. Pl. p = 0,005 bzw. p = 0,123	<u>Iberogast:</u> 1 Patient leichte rückläufige Übelkeit möglicher Zusammenhang zu Iberogast  <u>STW-5-S, Pl.:</u> keine Angaben  Verträglichkeit: Iberogast vs. Pl. p = 0,019 STW-5-S vs. Pl. p = 0,054	2	Diese Studie belegt, dass die Wirksamkeit von Iberogast nicht allein auf Iberis amara beruht, sondern einer komplex additiven Wirkung aller Komponenten. Allerdings kann man aufgrund der früheren stabilen Beschwerdebesserung unter STW-5 davon ausgehen, dass Iberis amara eine additive Wirkung hat.  unter Resultate „neue Ziel-

<sup>a</sup> nicht erläutert

<sup>b</sup> Erläuterungen siehe Kapitel 4.2.4 Zielgrößen

Erstautor, Jahr	Studientyp	Behandlungsanlass	Patienten n = r/a	Intervention, Dosis, Dauer	Zielgrößen: Resultat	Unerwünschte Ereignisse	J.S	Kommentare des Autors
					Aufstossen und Sodbrennen: jeweils Iberogast und STW-5-S vs. Pl. p > 0,05  von Patienten dokumentierte Beschwerden (8-stufige Schätzskala: nicht vorhanden bis sehr stark): Iberogast und STW-5-S vs. Pl. p < 0,05			grösse“: Zeitpunkt der stabilen Besserung: STW-5 vs. STW-5-S p = 0,023  Laborwerte: keine Veränderung
Madisch, 2004 <sup>71</sup>	doppelblind randomisiert placebokontrolliert Crossover bei Gr. II und III multizentrisch	FD mit mindestens 3 aktiven dyspeptischen Symptomen	n = 126/110  Ausfälle 6  70,8 % Frauen  Alter: 19-71 Jahre	<u>Intervention:</u> STW-5-II Pl.: keine Angaben  <u>Dosis:</u> tgl. 3 x 20 Trp. (vor dem Essen)  <u>Dauer:</u> 3 x 4 Wo. Gr. I: 2 x 4 Wo. STW-5-II Gr. II: 4 Wo. STW-5-II, 4 Wo. Pl. Gr. III: 4 Wo. Pl., 4 Wo. STW-5-II Gr. IV: 2 x 4 Wo. Pl. in der 3. 4-wöchigen Periode wurden die Patienten mit dem Mittel behandelt, das bis dahin am besten gewirkt hatte. Auswaschphase: mind. 7 Tage	<u>primäre:</u> GIS (Likert-Skala: 0 = nicht vorhanden bis 4 = sehr stark)  <u>sekundäre:</u> Beurteilung der Stärke des Unwohlseins durch Patient (visuelle Analogskala: 0 = keine bis 10 = schwerste)  <u>Resultate:</u> Phase 1 und 2 Primary outcome: p < 0,001 Phase 3: 76,8 % der Patienten erhielten STW-5-II. Bei den Patienten, die mit STW-5-II fortführen, war die Symptomatik in 95,6 % adäquat unter Kontrolle, unter Pl. in 76,9 %. Patienten, die auf das STW-5-II angesprochen hatten und mit diesem fortführen, zeigten in 71,1 % eine totale Remission. 41 Patienten sprachen nicht auf Pl. an und stiegen auf STW-5-II um. Darunter kam es in 78 % zu einer Verbesserung und in 29,3 % zur Remission der Symptomatik	9 Patienten berichteten über Nebenwirkungen. Davon mit der Behandlung in kausalem Zusammenhang:  STW-5-II: je 1 Patient Kopfschmerzen, periorbitales Ödem  Pl.: 1 Patient Schwitzen und Schwächegefühl	4	Laborwerte: keine Veränderung
Nicolay, 1984 <sup>72</sup>	einzelblind randomisiert multizentrisch	funktionelle Gastroenteropathien	n = 94/77  Ausfälle: 5  44 Frauen 33 Männer  Alter: 18-77 Jahre	<u>Intervention:</u> Iberogast Metoclopramid <u>Dosis:</u> tgl. 3 x 20 Trp. (nach dem Essen)  <u>Dauer:</u> 2 Wo. Auswaschphase: keine Angaben	Prüfbogen des Arztes (nicht erläutert): keine Angaben  Tagebuch der Patienten: keine Angaben  Symptomverlauf (Skala: 1-4): Druck/Schmerz, Übelkeit, Brechreiz, Aufstossen, Sodbrennen, Völlegefühl, Appetitlosigkeit: jeweils Iberogast und Metoclopramid p < 0,01 Magenkrämpfe: Iberogast p < 0,05, Metoclopramid p < 0,01  unter Iberogast trat Beschwerdeverbesserung schneller ein	<u>Iberogast:</u> 2 Patienten Müdigkeit unterschiedlicher Ausprägung  <u>Metoclopramid:</u> 4 Patienten Müdigkeit unterschiedlicher Ausprägung 1 Patient Übelkeit und Erbrechen	2	Welche Symptome berücksichtigt wurden, wird erst unter Resultate aufgeführt.  Iberogast im Gegensatz zu Metoclopramid keine zentrale Wirkung  primäre und sekundäre Zielgrößen nicht definiert  Laborwerte: keine Angaben
Rösch, 2002 <sup>57</sup>	randomisiert Double dummy multizentrisch	FD vom Dysmotilitätstyp	n = 186/137  Ausfälle: 10  106 Frauen 77 Männer	<u>Intervention:</u> STW-5 STW-5-II Cisaprid Pl.: von Verum nicht unterscheidbar; keine weiteren	<u>primäre:</u> GIS (Likert-Skala: 0 = nicht vorhanden bis 4 = sehr stark): für alle 3 Präparate p < 0,0001  <u>sekundäre:</u> Verträglichkeit (6-Punkte-Likert-Skala):	48 Fälle wurden beschrieben, davon stehen 3 im Zusammenhang mit der jeweiligen Medikation:	4	86 Patienten, welche nach Studienabschluss symptomfrei waren, wurden während 6 Monaten weiter beobachtet zur Evaluierung der Langzeitwirkung. Unter STW-5

Erstautor, Jahr	Studientyp	Behandlungsanlass	Patienten n = r/a	Intervention, Dosis, Dauer	Zielgrößen: Resultat	Unerwünschte Ereignisse	J.S	Kommentare des Autors
			Alter: 45 ± 14,2 Jahre	Angaben  <u>Dosis:</u> Gr. I: 3 x 20 Trp. STW-5, 3 x 1 Tbl. Cisaprid-Pl. Gr. II: 3 x 20 Trp. STW-5-II, 3 x 1 Tbl. Cisaprid-Pl. Gr. III: 3 x 20 Trp. STW-5/5-II-Pl., 3 x 1 Tbl. Cisaprid  <u>Dauer:</u> 4 Wo. Auswaschphase: 1 Wo	Arzt: (sehr) gut STW-5 96,7%, STW-5-II 95,1 %, Cisaprid 90,5 % Patient: (sehr) gut STW-5 93,5 %, STW-5-II 90,3 %, Cisaprid 81,0 %  Wirksamkeit (6-Punkte-Likert-Skala): Arzt: (sehr) gut STW-5 77 %, STW-5-II 78 %, Cisaprid 62% Patient: (sehr) gut STW-5 70 %, STW-5-II 76 %, Cisaprid 58 %  Laborwerte: keine Angaben  Nebenwirkungen  Unterschied zwischen den 3 Präparaten n. s	<u>STW-5:</u> 1 Patient Bauchkrämpfe, 1 Patient Schwindel und Übelkeit  <u>Cisaprid:</u> 1 Patient Durchfall		kam es in 32 %, unter STW-5-II in 37 % und unter Cisaprid in 30 % zu einem Rückfall. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den 3 Gruppen.  Laborwerte: siehe „Zielgrößen: Resultate“
Schnitker, 1999  zitiert nach Saller <sup>4</sup>	doppelblind randomisiert placebokontrolliert multizentrisch Parallelvergleich	FD	n = 101  Ausfälle: -  68 Frauen 33 Männer  Alter: 20-71 Jahre	<u>Intervention:</u> STW-5 STW-6 <sup>a</sup> Pl.: keine Angaben  <u>Dosis:</u> tgl. 3 x 20 Trp.  <u>Dauer:</u> 4 Wo. Auswaschphase: keine Angaben	gastrointestinales Symptomprofil (10 Items): Abnahme des gastrointestinalen Symptomprofils STW-5 12,4→4,3, STW-6 12,7→5,1, Pl. 13,1→5,6 STW-5 bzw. STW-6 vs. Pl. n.s.	<u>STW-5:</u> keine  <u>STW-6:</u> Zunahme der Stuhlfrequenz  <u>Pl.:</u> Diarrhö	-	primäre und sekundäre Zielgrößen nicht definiert  Laborwerte: keine Angaben
Vinson, 2004 <sup>55</sup> - Abstrakt -	doppelblind randomisiert multizentrisch	FD	n = 308/306  Ausfälle: keine Angaben  keine Angaben zu Alter und Geschlechterverteilung	<u>Intervention:</u> STW-5 Pl.: keine Angaben  <u>Dosis:</u> tgl. 3 x 20 Trp.  <u>Dauer:</u> 8 Wo. Auswaschphase: 1 Wo.	<u>primäre:</u> GIS: STW-5 vs. Pl. p < 0,0407  <u>sekundäre:</u> Wirkung: STW-5 vs. Pl. p < 0,05  Verträglichkeit: STW-5 vs. Pl. n. s	ein möglicher kausaler Zusammenhang bestand bei:  <u>STW-5:</u> 5 Patienten (hauptsächlich Bauchschmerzen, Juckreiz, gastrointestinale Beschwerden)  <u>Pl.:</u> 6 Patienten (hauptsächlich Kopfschmerzen, Dyspepsie, epigastrische Schmerzen, Bauchschmerzen)	1	6-monatige Follow-up Phase (keine Angaben)  Laborwerte: keine Veränderung

<sup>a</sup> enthält: 15 ml frischen Iberis-amara-totalis-Pflanzenextrakt, 85 ml 31% Ethanol pro 100 ml

Erstautor, Jahr	Studientyp	Behandlungsanlass	Patienten n = r/a	Intervention, Dosis, Dauer	Zielgrößen: Resultat	Unerwünschte Ereignisse	J.S	Kommentare des Autors
Westphal, 1996 <sup>73</sup>	doppelblind randomisiert multizentrisch	Oberbauch- beschwerden	n = 60/60  Ausfälle: 3  28 Frauen 32 Männer  Alter: 18-85 Jahre	<u>Intervention:</u> Lomatol <sup>a</sup> Metoclopramid  <u>Dosis:</u> tgl. 3 x 25 Trp. in Wasser gelöst (20 min. vor dem Essen)  <u>Dauer:</u> 2 Wo. Auswaschphase: keine Angaben	<u>primäre:</u> Schmerz, Übelkeit (5-Punkteskala: 1 = kein bis 5 = sehr schwer): nach 7 Tagen Lomatol vs. Metoclopramid jeweils p = 0,02 Sodbrennen (5-Punkteskala: 1 = kein bis 5 = sehr schwer): nach 3 Tagen Lomatol vs. Metoclopramid p = 0,016 Würgen (5-Punkteskala: 1 = kein bis 5 = sehr schwer): nach 14 Tagen Lomatol noch 1 Patient, unter Metoclopramid 9 daran Gastrospasmen (5-Punkteskala: 1 = kein bis 5 = sehr schwer): nach 14 Tagen Lomatol vs. Metoclopramid p = 0,002  <u>sekundäre:</u> Rülpsen, Druckgefühl (5-Punkteskala: 1 = kein bis 5 = sehr schwer): beide signifikante Besserung  Appetitverlust, Völlegefühl (5-Punkteskala: 1 = kein bis 5 = sehr schwer): jeweils Lomatol vs. Metoclopramid n.s.  Wohlbefinden (Analogskala: 0 = schwerstes Unwohlsein bis 100 = äusserst gutes Wohlbefinden): Lomatol vs. Metoclopramid p = 0,004  Wirksamkeit: Arzt: sehr wirksam Lomatol 56,7 %, Metoclopramid 31 % Patient: sehr wirksam Lomatol 66,7 %, Metoclopramid 24,1 %  Verträglichkeit: Arzt: sehr gut Lomatol 63,3 %, Metoclopramid 24,1 % Patient: sehr gut Lomatol 66,7 %, Metoclopramid 27,6 %  Nebenwirkungen  unter Lomatol früher Beschwerdebesserung	<u>Lomatol:</u> 1 Patient mit Übelkeit möglicher kausaler Zusammenhang zur Medikation  <u>Metoclopramid:</u> 10 Patienten mit Dyskinesien, 3 Schwindel, 2 Durchfall in 3 Fällen gesicherter, 4 möglicher und 6 wahrscheinlicher kausaler Zusammenhang zur Medikation	3	unter Metoclopramid deutlich mehr Nebenwirkungen  Laborwerte: leichter Anstieg von $\gamma$ -GT und GPT unter beiden Behandlungen

<sup>a</sup> siehe Tabelle 8, Seite 12

Erstautor, Jahr	Studientyp	Behandlungsanlass	Patienten n = r/a	Intervention, Dosis, Dauer	Zielgrößen: Resultat	Unerwünschte Ereignisse	J.S	Kommentare des Autors
<i>CT's</i>								
Buchert, 1994 <sup>74</sup>	doppelblind placebokontrolliert multizentrisch parallele Vergleichsstudie	gesicherte Non-ulcus-Dyspepsie	n = 243  Ausfälle: keine Angaben  keine Angaben zu Alter und Geschlechterverteilung	<u>Intervention:</u> Iberogast Iberogast N <sup>a</sup> Pl.: keine Angaben  <u>Dosis:</u> keine Angaben  <u>Dauer:</u> 4 Wo. Auswaschphase: 14 Tage	Wirksamkeit (Summen-Score aus 13 Symptomen mit gastrointestinalem Symptomprofil): Iberogast vs. Iberogast N geringe Unterschiede; Iberogast und Iberogast N vs. Pl. p < 0,0001  Verträglichkeit (ausgezeichnet/gut): Iberogast 89 %, Iberogast N 96,1 %, Pl. 60,2 %	keine Angaben	1	keine ausführlichen Angaben  primäre und sekundäre Zielgrößen nicht definiert  Laborwerte: keine Angaben
<i>Anwendungsbeobachtungen</i>								
Sassin, 2002 <sup>52</sup>	Post marketing surveillance	FD	n = 2267  Ausfälle: -  Alter: im Mittel 46,7 Jahre  keine Angaben zur Geschlechterverteilung	<u>Intervention:</u> Iberogast  <u>Dosis:</u> tgl. 3 x 20 Trp.  <u>Dauer:</u> 4 Wo. Auswaschphase: keine Angaben	Dyspepsie Symptom Score (10 Item, 4-Punkteskala: 0 = keine bis 4 = sehr stark): signifikante Besserung der Symptome unter Iberogast	keine	-	hohe Patientenzahl  Bemerkenswert ist, dass keine Nebenwirkungen auftraten.  primäre und sekundäre Zielgrößen nicht definiert  Laborwerte: keine Angaben
<i>andere Studiendesigns</i>								
Harnisch, 2005 <sup>53</sup> - Abstrakt -	retrospektiv epidemiologisch Parallelgruppen Patienten aus 23 randomisiert gewählten Zentren	FD mind. 3 Symptome	n = 961  Ausfälle: keine Angaben  keine Angaben zu Alter und Geschlechterverteilung	<u>Intervention:</u> STW-5 Metoclopramid  <u>Dosis:</u> tgl. 3 x 20 Trp.  <u>Dauer:</u> keine Angaben Auswaschphase: keine Angaben	<u>primär:</u> Symptombefreiheit (GIS): STW-5 vs. Metoclopramid p = 0,012  <u>sekundär:</u> Score-Einzelsymptome: keine Angaben  Zeit bis zur Symptombefreiheit: bei beiden median 3 Tage  Wirksamkeit, Verträglichkeit Arzt: STW-5 vs. Metoclopramid p < 0,01  Dauer Arbeitsunfähigkeit: Iberogast vs. Metoclopramid p < 0,001	<u>STW-5:</u> keine  <u>Metoclopramid:</u> 5 Patienten (keine weiteren Angaben)	-	Laborwerte: keine Angaben

<sup>a</sup> keine Angaben

### 4.3. In den Tabellen verwendete Abkürzungen

---

a	analysiert
CGI	Clinical Global Impression
FD	funktionelle Dyspepsie
GIS	gastrointestinales Symptomscore
Gr.	Gruppe
GSRS	Gastrointestinale-Symptom-Rating-Skala
IBS	Irritable Bowel Syndrome
J. S.	Jadad Score
Kps.	Kapsel(n)
NDI	Nepean Dyspepsia Index
n.s.	nicht signifikant
PIK	Pfefferminzöl-Ingwerwurzel-Kapseln
PKK	Pfefferminzöl-Kümmelöl-Kombination
Pl.	Placebo
r	randomisiert
RAP	recurrent abdominal pain
Tbl.	Tablette(n)
tgl.	täglich
Trp.	Tropfen
UWE	unerwünschte Ereignisse
vs.	versus
Wo.	Woche(n)
STW-5	Iberogast

---

## 5. Diskussion

Für die funktionelle Erkrankung IBS konnten für den vorliegenden systematischen Review 18 klinische Studien mit Pfefferminzöl-Monopräparaten als Behandlungsoption gefunden und analysiert werden. Diese schwanken hinsichtlich Studiendesign, Intervention, verwendeten Messinstrumenten und Studienqualität erwartungsgemäss je nach Jahr und Entwicklungsstand der Forschung auf diesem Gebiet. Dennoch konnte in der Mehrheit der untersuchten Studien gezeigt werden, dass Pfefferminzöl als Monopräparat gegenüber Placebo bei der Behandlung vom IBS überlegen ist. In einem knappen Viertel der Studien war das Verum gegenüber Placebo bezüglich Schmerz signifikant überlegen sowie auch bezüglich der allgemeinen Einschätzung des Behandlungserfolges durch die Patienten. Bei den gastrointestinalen Symptomen wie Blähungen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, Völle- oder Druckgefühl kam es unter dem Verum meistens zu einer Verbesserung der Symptomatik, verglichen mit Placebo waren die Ergebnisse jedoch oftmals nicht signifikant.

Diese Ergebnisse decken sich mit den Resultaten einer älteren Metaanalyse<sup>24</sup> sowie einem Review von RCT's<sup>25</sup>.

Anzumerken ist, dass bis auf eine Studie zur Wirksamkeit von Colpermin bei Kindern mit IBS von 2000 alle RCT's vor 1997 erschienen sind. Eine grobe Suche in der Literaturdatenbank Medline mit den Suchbegriffen peppermint, mentha piperita und IBS ergab keine neu erschienene Artikel seit Abschluss der Recherchen für diese Arbeit. Zwei neuere RCT's aus 2000 und 2004 sind allerdings zu Iberogast bei IBS vorliegend. In beiden zeigt sich Iberogast gegenüber einem Placebo signifikant wirksamer und es kam kaum zu Nebenwirkungen. Iberogast ist aktuell in der Schweiz jedoch nur zu Studienzwecken bei IBS zugelassen. Interessant wäre eine vergleichende Studie mit Pfefferminzöl als Monopräparat versus Iberogast und Pfefferminzextrakt als Monopräparat.

Da zu Pfefferminzöl als Monopräparat bei FD nur eine Studie gefunden wurde, sind Aussagen diesbezüglich nicht möglich. Zudem war die Studie nur mit Frauen durchgeführt worden, welche nicht an FD im engeren Sinne litten, sondern aufgrund dyspeptischer Beschwerden nach einem gynäkologischen Routineeingriff behandelt wurden und die Behandlungsdauer betrug nur 5 Tage.

Unter Pfefferminzöl als Monopräparat waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse Sodbrennen und perianales Brennen. Wie bereits oben erwähnt, sind die Angaben zu unerwünschten Ereignissen unter Verum zumeist vorhanden, aber explizite bezüglich derer unter Placebo fehlen und in den älteren Studien gab es zum Teil keinerlei Angaben zu unerwünschten Ereignissen oder Nebenwirkungen. Daher kann nur wage ausgesagt werden, dass Pfefferminzöl als Monopräparat verglichen mit Placebo bezüglich Schweregrad der unerwünschten Ereignisse vergleichbar ist, jedoch unter der Behandlung mit Verum das Auftreten etwas häufiger ist.

In verschiedenen Studien wurden Pfefferminzöl-Monopräparate beim IBS auch mit synthetischen Pharmaka verglichen. So zeigte der Vergleich von Alverin Citrat mit Pfefferminzöl keine signifikan-

ten Gruppenunterschiede bezüglich Schmerz und verschiedenen gastrointestinalen Symptomen. Zu den unerwünschten Ereignissen fehlen Angaben.<sup>31</sup>

Die einzige nach der Suchstrategie verfügbare Studie zum Vergleich Egazil versus Colpermin zeigt für Colpermin eine signifikant bessere Wirksamkeit, der Benefit zeigt sich auch im Vergleich bezüglich der Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen.<sup>34</sup>

Eine weitere Studie gibt es zu Disputalin versus Colpermin. Der Unterschied zwischen den beiden Präparaten ist nicht signifikant. Auch bezüglich Schwere und Häufigkeit der Nebenwirkungen unterscheiden sie sich kaum.<sup>35</sup>

Es scheint, dass Pfefferminzöl-Monopräparate in der Wirksamkeit vergleichbar mit synthetischen Pharmaka sind. Ob unerwünschte Ereignisse tendenziell seltener und weniger schwer sind, kann aufgrund der wenigen vorliegenden Studien mit zudem unterschiedlichen Resultaten nicht gesagt werden. Auch zu sagen ist, dass alle 3 Studien älteren Datums sind. Es wäre wünschenswert, wenn hier neuer Studien zum Vergleich von Pfefferminzöl als Monopräparat mit synthetischen Pharmaka durchgeführt würden.

Über die Wirkung von Pfefferminzextrakt beim IBS kann im Rahmen dieses Reviews keine Aussage gemacht werden, da es in den untersuchten Studien nur in Kombinationspräparaten angewendet wurde.

Die Kombination Pfefferminzöl und Kümmelöl bei FD wurde in 8 Studien untersucht. In 5 wurde sie mit Placebo verglichen. Es zeigt sich, dass die Kombination gegenüber Placebo zumeist signifikant wirksamer ist und nur wenig mehr unerwünschte Ereignisse, alle nur von geringem Schweregrad, auftraten. In zwei der 8 Studien wird Enteroplant mit Cisaprid verglichen. Es resultiert bezüglich Schmerz ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Enteroplant im Vergleich zu Cisaprid. Der Dyspeptic Discomfort Score unterscheidet sich unter Behandlung mit den beiden Präparaten nicht, auch bezüglich Zustandsänderung gibt es keinen Unterschied. Durchfall tritt unter Cisaprid etwas häufiger auf.<sup>65</sup>

<sup>66</sup> In nur einer Studie wird die Wirksamkeit von einer Pfefferminzöl-Ingwerwurzel-Kombination untersucht. Die Resultate sind zugunsten des Verums bezüglich fast aller Zielgrößen signifikant.<sup>61</sup>

In 10 der 12 Studien zu Pfefferminzextrakt in einem Kombinationspräparat bei FD wurde Iberogast verwendet. Auch hier sind die Resultate bezüglich Iberogast versus Placebo zumeist zugunsten von Iberogast signifikant. Es gibt zudem 3 Studien, welche Iberogast mit einem synthetischen Pharmakon vergleichen. Zwei davon wurden mit Metoclopramid durchgeführt. In der einen Studie<sup>72</sup> gibt es bezüglich des Verlaufs verschiedenster Symptome zwischen Metoclopramid und Iberogast keinen Unterschied. Nur bezüglich Magenkrämpfen erzielt Metoclopramid ein besseres Resultat ( $p < 0,01$  vs.  $p < 0,05$ ). Unter Metoclopramid traten mehr unerwünschte Ereignisse auf, so auch Müdigkeit. In der zweiten Studie, welche Metoclopramid mit Iberogast vergleicht, ist Iberogast gegenüber Metoclopramid bezüglich der Symptombefreiung, Wirksamkeit und Verträglichkeit signifikant besser. Die mediane Dauer der Arbeitsunfähigkeit war unter Iberogast ebenfalls signifikant kürzer ( $p < 0,001$ ). Wiederum



kam es unter der Therapie mit Metoclopramid zu mehr unerwünschten Ereignissen.<sup>53</sup> In der dritten Studie wurden Cisaprid, Iberogast und das Forschungspräparat STW-5-II miteinander verglichen. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied.<sup>57</sup>

Es scheint also, dass Pfefferminzkompositionspräparate bei FD in der Wirksamkeit vergleichbar mit synthetischen Pharmaka sind und unerwünschte Ereignisse tendenziell seltener und weniger schwer waren. Vergleicht man sie mit Placebo, sind die Resultate zumeist zugunsten des Verums signifikant und bezüglich unerwünschter Ereignisse sind sie hinsichtlich Schweregrad vergleichbar, jedoch sind sie unter der Behandlung mit Pfefferminzpräparaten etwas häufiger.

Bei den Studienansätzen sind verschiedenen Aspekte zu beachten, beispielsweise bereits bei der Diagnosestellung. Zwar sind in den letzten Jahren validierte Diagnosekriterien, die Rom Kriterien, für die beiden Krankheitsbilder erstellt worden. Trotzdem scheint es bei Diagnose und Prävalenz, wahrscheinlich aufgrund verschiedener kultureller Hintergründe, Unterschiede zu geben.<sup>14</sup> So zeigte sich zum Beispiel in den Ländern Asiens eine höhere Prävalenz der Krankheitsbilder bei den Männern, wo hingegen es in den westlichen Ländern umgekehrt ist. Neben diagnostischen Klassifikationssystemen wären eventuell kulturelle Einflussfaktoren wie Ernährung, Lebensstil oder auch Umgang mit Krankheit zu berücksichtigen.<sup>3</sup>

Ein weiterer Aspekt ist die Wahl unterschiedlicher Zielgrößen und Symptomscores. Wohl ist eine Grösse zumeist Schmerz, aber dieser wird mit unterschiedlichen Messinstrumenten gemessen und hat je nach diagnostischer Untergruppe unterschiedliche Relevanz. Bezüglich der spezifischen gastrointestinalen Beschwerden wurden in den letzten Jahren zwar Symptomscores validiert, aber nicht nur ein standardisierter, sondern auch ein allgemein akzeptierter Symptomscore wäre für die klinische Forschung sowohl bei IBS als auch FD hilfreich.

Generell ist bei beiden Krankheitsbildern, IBS und FD, zu bedenken, dass aufgrund der fluktuierenden Symptomatik und des breiten Symptomspektrums die Beurteilung der Wirksamkeit einer Behandlung schwierig sein kann. Hinzu kommt, dass die Reaktion auf Placebo ein unterschiedlich hohes Ausmass hat. In den untersuchten Studien hatte Placebo bei 7-43 % der IBS-Patienten bezüglich Schmerz Wirkung gezeigt und bei 22-45 % der Patienten mit FD. Die Placebowirkungen sind aus der Forschung bekannt und werden in der Literatur für IBS mit 40-70 %<sup>51</sup> und für FD mit 20-60 %<sup>71</sup> angegeben.

Erwägenswert wäre gerade bei IBS- und FD-Patienten nach Abschluss einer Studie, im Sinne eines Follow-ups, eine nochmalige Befragung bezüglich der dann aktuellen Symptome und dem Verlauf nach Behandlungsabschluss, um so zu evaluieren, ob der Effekt beibehalten werden konnte. Dies insbesondere aufgrund der oben erwähnten Problematik der fluktuierenden Symptomatik, so dass eine Symptompause besser von einem Therapieerfolg unterschieden werden könnte und somit die Wirksamkeit zusätzlich bestätigt.

Abschliessend kann gesagt werden, dass aufgrund der Ergebnisse des vorliegenden systematischen Reviews Pfefferminzöl-Monopräparate wirksame Behandlungsoptionen für Patienten mit IBS sind und Pfefferminz-Kombinationspräparate (mit Pfefferminzöl oder -extrakt) bei FD, wobei die Nebenwirkungen in etwa mit Placebo vergleichbar sind.

## 6. Literaturverzeichnis

- 
- <sup>1</sup> Saito YA, Schoenfeld P, Locke GR. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1910-1915.
- <sup>2</sup> Talley NJ. Therapeutics options in nonulcer dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 286-293.
- <sup>3</sup> Chang L. Review article: epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl. 7): 31-39.
- <sup>4</sup> Saller R, Pfister-Hotz G, Iten F, Melzer J, Reichling J. Iberogast: Eine moderne phytotherapeutische Arzneimittelkombination zur Behandlung funktioneller Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts (Dyspepsie, Colon irritabile) – Von der Pflanzenheilkunde zur “Evidence Based Phytotherapie”. Eine systematische Übersicht. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2002; 9 (Suppl. 1): 1-20.
- <sup>5</sup> Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GNJ. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999; 45 (Suppl. II): II37-II42.
- <sup>6</sup> Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390.
- <sup>7</sup> Cash BD, Chey WD. Irritable bowel syndrome: a systematic review. *Clin Fam Pract* 2004; 6: 647-669.
- <sup>8</sup> Talley NJ. New and emerging treatments for irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Expert Opin. Emerging Drugs* 2002; 7: 91-98.
- <sup>9</sup> Thompson WG. Review article: the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1395-1406.
- <sup>10</sup> Camilleri M, Heading RC, Thompson WG. Consensus report: clinical perspectives, mechanisms, diagnosis and management of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1407-1430.
- <sup>11</sup> Gwee KA. Irritable bowel syndrome in developing countries - A disorder of civilization or colonization?. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 317-324.
- <sup>12</sup> Pattee PL, Thompson WG. Drug treatment of the irritable bowel syndrome. *Drugs* 1992; 44: 200-206.
- <sup>13</sup> Mertz HR. Irritable bowel syndrome – Drug therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 2136-2146.
- <sup>14</sup> Stanghellini V, De Ponti F, De Giorgio R, Barbara G, Tosetti C, Corinaldesi R. New developments in the treatment of functional dyspepsia. *Drugs* 2003; 63: 869-892.
- <sup>15</sup> Wysowski DK, Corken A, Gallo-Torres H, Talarico L, Rodriguez EM. Postmarketing reports of QT prolongation and ventricular arrhythmia in association with Cisapride and food and drug administration regulatory actions. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1698-1703.
- <sup>16</sup> Abascal K, Yarnell E. Combining herbs in a formula for irritable bowel syndrome. *Alt Comp Ther* 2005; 11: 17-23.
- <sup>17</sup> Saller R, Iten F, Reichling J. Dyspeptische Beschwerden und Phytotherapie – Eine Übersicht über traditionelle und moderne Phytotherapeutika. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2001; 8: 263-273.

- 
- <sup>18</sup> ESCOP (ed.): Monographs. Second Edition. Stuttgart, NY: Thieme 2003; 329-339.
- <sup>19</sup> Freise J, Köhler S. Pfefferminzöl/Kümmelöl-Fixkombination bei nicht-säurebedingter Dyspepsie – Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit zweier galenischer Zubereitungen. *Pharmazie* 1999; 54: 210-215.
- <sup>20</sup> Schulz V, Hänsel R (Hrsg.): Rationale Phytotherapie – Ratgeber für Ärzte und Apotheker. Berlin, Heidelberg: Springer 2004: 254-266.
- <sup>21</sup> Saller R, Reichling J, Hellenbrecht D (Hrsg.): Phytotherapie – Klinische, pharmakologische und pharmazeutische Grundlagen. Heidelberg: Haug 1995; 306-314.
- <sup>22</sup> Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary?. *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
- <sup>23</sup> Lech Y, Olesen KM, Hey H, Rask-Pedersen E, Vilien M, Ostergaard O. Treatment of irritable bowel syndrome with peppermint oil. A double-blind study with a placebo. *Ugeskr Laeger* 1988; 150: 2388-1289.
- <sup>24</sup> Pittler MH, Ernst E. Peppermint oil for irritable bowel syndrome: A critical Review and Metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1131-1135.
- <sup>25</sup> Grigoleit HG, Grigoleit P. Peppermint oil in irritable bowel syndrome. *Phytomedicine* 2005; 12: 601-606.
- <sup>26</sup> Melzer J, Rösch W, Reichling J, Brignoli R, Saller R. Meta-analysis: Phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW-5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1279-1287.
- <sup>27</sup> Holtmann G, Adam B, Vinson B. Evidenz-basierte Medizin und Phytotherapie bei funktioneller Dyspepsie und Reizdarmsyndrom: Eine systematische Analyse der verfügbaren Evidenz zum Präparat Iberogast. *Wien Med Wochenschr* 2004; 154: 528-534.
- <sup>28</sup> Liu JH, Chen GH, Yeh HZ, Huang CK, Poon SK. Enteric-coated peppermint-oil capsules in the treatment of irritable bowel syndrome: A prospective, randomized trial. *J Gastroenterol* 1997; 32: 765-768.
- <sup>29</sup> Kline RM, Kline JJ, Di Palma J, Barbero GJ. Enteric-coated, pH-dependent peppermint oil capsules for the treatment of irritable bowel syndrome in children. *J Pediatr* 2001; 138: 125-128.
- <sup>30</sup> Shaw G, Srivastava ED, Sadlier M, Swann P, James JY, Rhodes J. Stress management for the irritable bowel syndrome: A controlled trial. *Digestion* 1991; 50: 36-42.
- <sup>31</sup> Ambrose NS. Synthetic antispasmodic or peppermint for the irritable bowel syndrome suffer?: A double blind comparative study. *World Congr Gastroenterol, Sydney 1990*: PP 693. Abstract.
- <sup>32</sup> Svedlund J, Sjödin I, Dotevall G. GSRS – A clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 129-134.
- <sup>33</sup> National Institute of Mental Health (ed.): CGI-Clinical Global Impressions: Internationale Skalen für Psychiatrie. 4th ed. Göttingen: Beltz Test GmbH 1996: 147.
- <sup>34</sup> Carling L, Svedberg LE, Hulten S. Short term treatment of the irritable bowel syndrome: A placebo-

---

controlled trial of peppermint oil against hyoscyamine. *OPMEAR* 1989; 34: 55-57.

<sup>35</sup> Münst GJ, Schlaurl H, Nüesch HJ, Vetter D, Holik K, Hammer B, Hohler S. Pfefferminzöl (Colpermin) im Vergleich zu Mebeverin (Disputalin) als Therapeutikum des Colon irritabile. *Therapiewoche Schweiz* 1987; 9: 863-868.

<sup>36</sup> Evans BK, Levine DF, Mayberry JF, Rees WDW, Rhodes J, Thomson TJ. Multicenter trial of peppermint oil capsules in irritable bowel syndrome. *Scand J of Gastroenterol* 1982; 17: 503. Abstract.

<sup>37</sup> Lawson MJ, Knight RE, Tran K, Walker G, Roberts-Thomson IC. Failure of enteric-coated peppermint oil in irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind Crossover study. *J Gastroenterol Hepatol* 1988; 3: 235-238.

<sup>38</sup> Nash P, Gould SR, Barnardo DE. Peppermint oil does not relieve the pain of irritable bowel syndrome. *Br J Clin Pract* 1986; 40: 292- 293.

<sup>39</sup> Schneider MME, Otten MH. Efficacy of Colpermin in the treatment of patients with the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98 (Suppl.): A389. Abstract.

<sup>40</sup> Svedlund J, Sjödin I, Ottoson JO, Dotvall G. Controlled study of psychotherapy in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1983; 2: 589-591.

<sup>41</sup> Weiss W, Koelbl C. Therapie des Colon irritabile mit Pfefferminzölkapseln. *Therapiewoche Österreich* 1988; 2: 194-199.

<sup>42</sup> Wildegrube HJ. Untersuchungen zur Wirksamkeit von Pfefferminzöl auf Beschwerdebild und funktionelle Parameter bei Patienten mit Reizdarmsyndrom. *Naturheilpraxis* 1988; 5: 591-596.

<sup>43</sup> Dew MJ, Evans BK, Rhodes J. Peppermint oil for the irritable bowel syndrome: A multicenter trial. *Br J Clin Pract* 1984; 38: 394, 398.

<sup>44</sup> Rees WDW, Evans BK, Rhodes J. Treating irritable bowel syndrome with peppermint oil. *Br Med J* 1979; 2: 835-836.

<sup>45</sup> Sommerville KW, Richmond CR, Bell GD. Delayed release peppermint oil capsules (Colpermin) for the spastic colon syndrome: a pharmacokinetic study. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 638-640.

<sup>46</sup> Rhodes J, Evans BK, Rees WDW. Peppermint oil in enteric-coated capsules for the treatment of irritable bowel syndrome: A double-blind controlled trial. *Hepato-Gastroenterology* 1980; 27 (Suppl.): 252. Abstract.

<sup>47</sup> Schmitt W, Lux G. Pfefferminzölkapseln in der Therapie des Colon spasticum. *Dtsch Med Wschr* 1981; 106: 1195.

<sup>48</sup> Fernandez F. Menta piperita en el tratamiento de syndrome de colon irritabile. *Investigacion Medica Internacional* 1990; 17: 42-46.

<sup>49</sup> Sagduyu K. Peppermint oil for irritable bowl syndrome. *Psychosomatics* 2002; 43: 508-509.

<sup>50</sup> Madisch A, Plein K, Mayr G, Buchert D, Hotz J. Benefit of a herbal preparation in patients with irritable bowel syndrome: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Gastroenterology* 2000; 118 (Suppl. 1): A4440. Abstract.

<sup>51</sup> Madisch A, Holtmann G, Plein K, Hotz J. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 271-279.

- 
- <sup>52</sup> Sassin I, Buchert D. Efficacy and tolerability of the herbal preparation Iberogast in the therapy of functional dyspepsia. *Phytomedicine* 2000; 7 (Suppl. II); 91-92.
- <sup>53</sup> Harnisch J, Bock P, Vinson B. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von STW-5 versus Metoclopramid oral bei funktioneller Dyspepsie unter Praxisbedingungen. *Med Klin* 2005; 100: 107. Abstract.
- <sup>54</sup> Barnick CGW, Cardozo LD. The treatment of abdominal distension and dyspepsia with enteric coated peppermint oil following routine gynecological intraperitoneal surgery. *J Obstet Gynaecol* 1990; 10: 423-424.
- <sup>55</sup> Vinson B, Malfertheiner P. Efficacy and tolerability of the phytopharmakon STW-5 compared to placebo for the treatment of patients with functional dyspepsia: A randomized, double-blind multicenter study. *Phytopharmaka und Phytotherapie* 2004 - Forschung und Praxis, 26.-28. Februar 2004, Berlin: Poster.
- <sup>56</sup> Holtmann G, Madisch A, Hotz J, Mayr G, Schnitker J, Klein-Galczinsky, Buchert D. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial on the effects of a herbal preparation in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1999; 116: A65. Abstract.
- <sup>57</sup> Rösch W, Vinson B, Sassin I. A randomised clinical trial comparing the efficacy of a herbal preparation STW 5 with the prokinetic drug Cisapride in patients with dysmotility type of functional dyspepsia. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 401-408.
- <sup>58</sup> Talley NJ, Haque M, Wyeth JW, Stace NH, Tytgat GNJ, Stanghellini V, Holtmann G, Verlinden M, Jones M. Development of a new dyspepsia impact scale: the Nepean Dyspepsia Index. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 225-235.
- <sup>59</sup> Madisch A, Heydenreich CJ, Wieland V, Hufnagel R, Hotz J. Treatment of functional dyspepsia with a fixed peppermint oil and caraway oil combination preparation as compared to Cisapride. A multicenter, reference-controlled double-blind equivalence study. *Arzneimittelforschung* 1999; 49: 925-932.
- <sup>60</sup> Adam B, Liebrechts T, Saadat-Gilani K, Vinson B, Holtmann G. Validation of the gastrointestinal symptom score for the assessment of symptoms in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 357-363.
- <sup>61</sup> Stadelmann O, Köhler S, Kieser M, Stolte M. Randomisierte placebokontrollierte Wirksamkeits- und Verträglichkeitsstudie mit Kombinationspräparat: Pfefferminzöl / Ingwerextrakt bei funktioneller Dyspepsie. *Leber Magen Darm* 1999; 29 (Suppl. 2): 1-8.
- <sup>62</sup> Holtmann G, Gschossmann JM, Buenger L, Wieland V, Heydenreich CJ. Effects of a fixed peppermint oil caraway oil combination (PCC) on symptoms and quality of life in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2001; 120 (Suppl. 1): A-237. Abstract.
- <sup>63</sup> Holtmann G, Haag S, Adam B, Funk P, Wieland V, Heydenreich CJ. Effects of a fixed combination of peppermint oil and caraway oil on symptoms and quality of life in patients suffering from functional dyspepsia. *Phytomedicine* 2003; 10 (Suppl. IV): 56-57.
- <sup>64</sup> Holtmann G, Gschossmann JM, Buenger L, Wieland V, Heydenreich CJ. Effects of a fixed peppermint oil caraway oil combination (FPCO) on symptoms of functional dyspepsia accentuated by pain and discomfort. *Gastroenterology* 2002; 122 (Suppl. 1): A-471. Abstract.
- <sup>65</sup> Madisch A, Heydenreich CJ, Wieland V, Hufnagel R, Hotz J. Treatment of functional dyspepsia

---

with a fixed peppermint oil and caraway oil combination preparation as compared to Cisapride. A multicenter, reference-controlled double-blind equivalence study. *Arzneimittelforschung* 1999; 49: 925-932.

<sup>66</sup> Madisch A, Heydenreich CJ, Wieland V, Hufnagel R, Hotz J. Equivalence of a fixed herbal combination preparation as compared with Cisapride in functional dyspepsia - Influence on *H. pylori*-status. *Gut* 2000; 47 (Suppl. 1): A111. Abstract.

<sup>67</sup> May B, Kuntz HD, Kieser M, Köhler S. Efficacy of a fixed peppermint oil/caraway oil combination in non-ulcer dyspepsia. *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 1149-1153.

<sup>68</sup> May B, Köhler S, Schneider B. Efficacy and tolerability of a fixed peppermint oil/caraway oil combination in non-ulcer dyspepsia. *Gastroenterology* 1999; 116: A248. Abstract.

<sup>69</sup> May B, Köhler S, Schneider B. Efficacy and tolerability of a fixed combination of peppermint oil and caraway oil in patients suffering from functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1671-1677.

<sup>70</sup> Madisch A, Melderis H, Mayr G, Sassin I, Hotz J. Ein Phytotherapeutikum und seine modifizierte Rezeptur bei funktioneller Dyspepsie: Ergebnisse einer doppelblinden placebokontrollierten Vergleichsstudie. *Z Gastroenterol* 2001; 39: 511-517.

<sup>71</sup> Madisch A, Holtmann G, Mayr G, Vinson B, Hotz J. Treatment of functional dyspepsia with a herbal preparation. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Digestion* 2004; 69: 45-52.

<sup>72</sup> Nicolay K. Funktionelle Gastroenteropathien im therapeutischen Blindvergleich von Metoclopramid mit dem Phytopharmakon Iberogast. *Gastro-Entero-Hepatologie* 1984; 2: 24-28.

<sup>73</sup> Westphal J, Hörning M, Leonhardt K. Phytotherapy in functional upper abdominal complaints. *Phytomedicine* 1996; 2: 285-291.

<sup>74</sup> Buchert D. Wirkung einer fixen Kombination bei gesicherter Non-Ulcus-Dyspepsie. *Z Phytother* 1994; 15: 24-25.

---

## **7. Verdankungen**

Von Herzen bedanke ich mich bei meinen Eltern, meiner Patin Ellen Steinegger und meinem Freund Oliver Kaufmann für ihre liebe und grosse Unterstützung während des Studiums und der Arbeit an meiner Dissertation.

Ebenso herzlich danke ich Herrn Dr. med. J. Melzer und Herrn Prof. Dr. med. R. Saller für ihre tatkräftige Unterstützung und grosse Hilfe beim Verfassen und Korrigieren der Dissertation.

Vielen Dank auch an Frau Störl für das Beschaffen und Zusenden der unzähligen Studien.



---

## 8. Lebenslauf

### **Miriam Liliana Giarrana von Zürich**

05.11.1980      geboren in Thalwil, Bürgerort Dorf (ZH)  
1987 – 1993      Primarschule in Horgen  
1993 – 2000      Kantonsschule Freudenberg, Zürich (Matura Typ B mit Englisch)  
2000 – 2006      Medizinstudium in Zürich und Palermo (Wintersemester des 4. Studienjahres)  
11/2006          Staatsexamen an der Universität Zürich  
03-12/2007      Assistenzärztin Schweizer Paraplegiker Zentrum, Nottwil  
01-07/2008      Assistenzärztin Rehabilitationszentrum, Kinderspital Zürich  
seit 08/2008      Assistenzärztin Pädiatrie, Stadtspital Triemli Zürich